

# Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации

С.Н.Авдеев<sup>1,2</sup>, С.Ю.Чикина<sup>1</sup>, О.В.Нагаткина<sup>3</sup>

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина»: 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159

## Информация об авторах

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Чикина Светлана Юрьевна** — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru

**Нагаткина Ольга Владимировна** — к. м. н., врач-пульмонолог I категории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина»; тел.: (846) 956-23-61; e-mail: vakhono\_o@mail.ru

*По материалам: Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L., Richeldi L., Ryerson C.J., Lederer D.J., Behr J., Cottin V., Danoff S.K., Morell F., Flaherty K.R., Wells A., Martinez F.J., Azuma A., Bice T.J., Bouros D., Brown K.K., Collard H.R., Duggal A., Galvin L., Inoue Y., Gisl Jenkins R., Johkoh T., Kazerooni E.A., Kitaichi M., Knight S.L., Mansour G., Nicholson A.G., Pipavath S.N.J., Buendia-Roldan I., Selman M., Travis W.D., Walsh S., Wilson K.C.; on behalf of the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Clinical Guideline of ATS/ERS/JRS/ALAT. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018; 198 (5): e44–e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST*

## Резюме

Данные клинические рекомендации по диагностике идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) явились результатом совместной работы Американского торакального (American Thoracic Society — ATS), Европейского респираторного (European Respiratory Society — ERS), Японского респираторного (Japanese Respiratory Society — JRS) и Латиноамериканского торакального (Latin American Thoracic Society — ALAT) обществ. **Методы.** Экспертами многопрофильного комитета по ИЛФ обсуждена доказательная база и сформулированы рекомендации. Проанализированные доказательства и рекомендации сформулированы, написаны и оценены по системе GRADE. **Результаты.** Экспертами Рабочей группы обновлены диагностические критерии ИЛФ. Ранее описанные паттерны обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) уточнены и обозначены как паттерны ОИП, вероятной ОИП, неопределенный и альтернативный диагнозы. Для больных с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) с паттернами вероятной ОИП, неопределенного или альтернативного диагнозов по данным компьютерной томографии легких высокого разрешения (КТВР) разработана *условная рекомендация* выполнения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и хирургической биопсии легких. Рекомендации «за» или «против» выполнения трансбронхиальной биопсии (ТББЛ) или криобиопсии (КБЛ) легких не разработаны по причине недостаточности доказательств. Напротив, для больных с впервые выявленным ИЗЛ и паттерном ОИП по данным КТВР выработана *сильная рекомендация НЕ выполнять* хирургическую биопсию, ТББЛ и КБЛ; выработана *условная рекомендация* против использования БАЛ. Дополнительные рекомендации включают *условную рекомендацию* по многопрофильному обсуждению и *сильную рекомендацию* против измерения сывороточных биомаркеров с целью дифференциации ИЛФ от других ИЗЛ. **Заключение.** Экспертами Рабочей группы разработаны рекомендации по диагностике ИЛФ.

**Ключевые слова:** идиопатический легочный фиброз, интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Нататкина О.В. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 525–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552

## Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline

Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>, Svetlana Yu. Chikina<sup>1</sup>, Olga V. Nagatkina<sup>3</sup>

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 3 – V.D.Seredavin Samara Regional Teaching Hospital: ul. Tashkentskaya 159, Samara, 443096, Russia

## Author information

**Sergey N. Avdeev** — Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Svetlana Yu. Chikina** — Candidate of Medicine; Assistant Lecturer, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru

**Ol'ga V. Nagatkina** — Candidate of Medicine, pulmonologist, V.D.Seredavin Samara Regional Teaching Hospital; tel.: (846) 956-23-61; e-mail: vakhno\_o@mail.ru

*Adopted from: Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L., Richeldi L., Ryerson C.J., Lederer D.J., Behr J., Cottin V., Danoff S.K., Morell F., Flaherty K.R., Wells A., Martinez F.J., Azuma A., Bice T.J., Bouros D., Brown K.K., Collard H.R., Duggal A., Galvin L., Inoue Y., Gisl Jenkins R., Johkoh T., Kazerooni E.A., Kitaichi M., Knight S.L., Mansour G., Nicholson A.G., Pipavath S.N.J., Buendia-Roldan I., Selman M., Travis W.D., Walsh S., Wilson K.C.; on behalf of the American Thoracic Society, European Respiratory Society,*

## Abstract

This is clinical recommendations for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The document was developed by American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. **Methods:** The evidence syntheses were discussed and recommendations formulated by a multidisciplinary committee of IPF experts. The evidence was appraised and recommendations were formulated, written, and graded using the GRADE approach. **Results:** The guideline panel updated the diagnostic criteria for IPF. Previously defined patterns of usual interstitial pneumonia (UIP) were refined to patterns of UIP, probable UIP, indeterminate, and alternate diagnosis. For patients with newly detected interstitial lung disease (ILD) who have a high-resolution computed tomography scan pattern of probable UIP, indeterminate, or an alternative diagnosis, conditional recommendations were made for performing BAL and surgical lung biopsy; because of lack of evidence, no recommendation was made for or against performing transbronchial lung biopsy or lung cryobiopsy. In contrast, for patients with newly detected ILD who have a high-resolution computed tomography scan pattern of UIP, strong recommendations were made against performing surgical lung biopsy, transbronchial lung biopsy, and lung cryobiopsy, and a conditional recommendation was made against performing BAL. Additional recommendations included a conditional recommendation for multidisciplinary discussion and a strong recommendation against measurement of serum biomarkers for the sole purpose of distinguishing IPF from other ILDs. **Conclusions:** The guideline panel provided recommendations related to the diagnosis of IPF.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis; interstitial lung disease; pulmonary fibrosis.

For citation: Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Nagatkina O.V. Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline. *Russian Pulmonology.* 2019; 29 (5): 525–552 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — особая форма хронического заболевания легких, которая характеризуется прогрессирующим фиброзированием легочной ткани, необратимым снижением легочной функции и фатальным прогнозом [1].

ИЛФ является наиболее часто встречающейся формой идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП). Согласно данным современных регистров, на долю ИЛФ приходится около 17–37 % всех интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [2, 3]. Распространенность ИЛФ различается в разных странах, но в большинстве случаев возрастает. По данным исследования [4], проведенного в Великобритании, распространенность ИЛФ составляет 7,4 случая на 100 тыс. за 1 год. При анализе этих данных можно отметить, что распространенность и заболеваемость ИЛФ выше у мужчин, эти показатели возрастают с увеличением возраста, особенно после 75 лет. Согласно расчетным данным, полученным на основе результатов опроса, проведенного в крупных российских пульмонологических центрах, распространенность ИЛФ в Российской Федерации составляет около 9–11 случаев на 100 тыс. населения [5].

ИЛФ является гетерогенным заболеванием с различными индивидуальными темпами прогрессирования, однако прогноз в целом у пациентов с ИЛФ неблагоприятный, а 5-летняя выживаемость часто хуже, чем при многих злокачественных опухолях [6].

С целью улучшения исходов лечения ИЛФ и оптимизации затрат разработано несколько международных и национальных клинических рекомендаций, основная цель которых — предложить врачу наиболее рациональную стратегию ведения пациента в конкретной клинической ситуации с учетом современного уровня медицинских знаний [1, 7–9].

Первые клинические рекомендации Американского торакального (*American Thoracic Society* — ATS) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society* — ERS) обществ по диагностике и ведению пациентов с ИЛФ появились в 2000 г. [7]. ИЛФ был определен как особая форма хронической, прогрессирующей, фиброзирующей интерстициальной

пневмонии неизвестной причины, возникающей в основном у пожилых людей и ограничивающейся легкими [7]. В 2011 г. к сотрудничеству в разработке клинического практического руководства по диагностике и лечению ИЛФ к ATS и ERS присоединились Японское респираторное (*Japanese Respiratory Society* — JRS) и Латиноамериканское торакальное (*Latin American Thoracic Society* — ALAT) общества [8]. В данном руководстве, основанном на доказательной базе, представлены диагностические критерии для ИЛФ на основе результатов рентгенологических и гистологических исследований, однако показано, что диагностические критерии (2011) имеют серьезные ограничения в клинической практике.

Новые рекомендации ATS, ERS, JRS и ALAT (2018) являются результатом ревизии диагностических рекомендаций (2011) [9]. Это руководство предназначено для помощи врачам при установлении точного диагноза ИЛФ и оказания поддержки при осуществлении на практике рекомендованного плана действий в контексте индивидуальных ценностей и предпочтений пациента, особенно при принятии решений о следовании намеченному объему диагностических вмешательств.

## Методы

Данные рекомендации разработаны в соответствии с политикой ATS, ERS, JRS и ALAT. Членами Рабочей группы, экспертами и представителями пациентов отобраны наиболее важные основные клинические проблемы. Основу всех рекомендаций составляют систематические обзоры. Для оценки качества доказательств, формулировки и оценки большинства рекомендаций использовалась система GRADE [10]. Для принятия рекомендации требовалось согласие 70 % членов Рабочей группы. Если такое согласие не достигнуто, рекомендация не принималась.

Выражение «рекомендуется» означает, что рекомендация сильная, а «предлагается» указывает на то, что рекомендация слабая или условная.

**Таблица 1**  
**Технические требования к проведению компьютерно-томографического исследования высокого разрешения**  
**Table 1**  
**High-Resolution Computed Tomography Scanning Parameters**

Рекомендованный протокол сканирования	Преимущества обновленных рекомендаций
1. Нативное исследование (без использования контраста)	
2. Объемное сканирование с: <ul style="list-style-type: none"> <li>субмиллиметровой коллимацией</li> <li>минимальным временем ротации</li> <li>максимальным индексом <i>pitch</i></li> <li>потенциалом и током рентгеновской трубки, соответствующими телосложению пациента: <ul style="list-style-type: none"> <li>обычно 120 кВт и 9 240 мАс</li> <li>низкий потенциал сканера (например, 100 кВт) с коррекцией для больных с низкой массой тела</li> </ul> </li> <li>использованием доступных методов во избежание неоправданной лучевой нагрузки на пациента (например, регулировка тока рентгеновской трубки)</li> </ul>	<p>A. Сканирование захватывает весь объем легких (по сравнению с анализом 10%-го объема легких при пошаговом сканировании)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие риска пропустить «нежные» инфильтративные изменения</li> <li>Возможность мультипланарной реформации изображений, полезной при анализе паттерна ИЗЛ и преобладающего распространения изменений в легких</li> <li>Возможность постпроцессинговой обработки данных для оптимизации выявления участков слабоинтенсивного уплотнения легочной ткани (проекция минимальной интенсивности) и микроузловой инфильтрации (проекция максимальной интенсивности)</li> <li>Возможность выявления дополнительных патологических изменений (например, случайное выявление узелка или очагового уплотнения на фоне легочного фиброза, которые могут соответствовать раку легкого)</li> <li>Оптимально для оценки прогрессирования или улучшения в процессе наблюдения за больным</li> </ul> <p>B. Значительное улучшение временного разрешения и скорости сканирования</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Неподвижные изображения</li> </ul> <p>C. Наличие многочисленных способов снижения дозы</p>
3. Реконструкция тонких срезов КТ-изображений ( $\leq 1,5$ мм): <ul style="list-style-type: none"> <li>непрерывные или перекрывающиеся</li> <li>применение алгоритма с высоким пространственным разрешением</li> <li>при возможности использование алгоритма с итеративной реконструкцией (если нет, то использование фильтрованной обратной проекции)</li> </ul>	
4. Положение тела пациента и число сканирований: <ul style="list-style-type: none"> <li>лежа на спине: на вдохе (спиральное)</li> <li>лежа на спине: на выдохе (может быть спиральным или пошаговым)</li> <li>лежа на животе: только сканирование на вдохе (может быть спиральным или пошаговым); выборочное сканирование (см. текст)</li> <li>инспираторные изображения, полученные на высоте вдоха</li> </ul>	<p>A. Экспираторное сканирование предназначено для выявления «воздушных ловушек»</p> <p>B. Изображения, выполненные в положении пациента лежа на животе, позволяют анализировать периферические отделы легких и дифференцировать уплотнения легочной ткани, обусловленные эффектом гравитации, которые могут быть ошибочно приняты за патологическую легочную инфильтрацию или имитировать заболевание (например, «псевдосоты», если сочетаются с парасептальной эмфиземой)</p> <p>C. Недостаточно глубокий вдох повышает плотность легочной ткани (что не следует интерпретировать как симптом «матового стекла»), что может имитировать патологическую инфильтрацию или маскировать тонкие патологические изменения</p>
5. Рекомендованные дозы излучения для объемного инспираторного сканирования, мЗв: <ul style="list-style-type: none"> <li>1–3 (сниженная доза)</li> <li>&lt; 1 (избегать сверхнизких доз КТ) (<i>сильная рекомендация</i>)</li> </ul>	A. Значительное снижение дозы облучения по сравнению с пошаговым сканированием

Примечание: КТ – компьютерная томография; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких.

Определения, технические рекомендации «как сделать...» и рекомендации с отсутствием разумной альтернативы рекомендованному плану действий (например, недоказанные рекомендации) разрабатывались без использования системы GRADE. Методы детально описаны в дополнительных онлайн-материалах.

## Клинические проявления

ИЛФ представляет собой специфическую форму хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии. Заболевание развивается преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и характеризуется морфологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Это заболевание следует иметь в виду у всех взрослых больных с необъяснимой хрониче-

ской одышкой при физической нагрузке, кашлем, двусторонней инспираторной крепитацией в базальных отделах легких и / или деформацией ногтевых фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек» при отсутствии врожденных заболеваний и других симптомов полиорганного поражения.

Заболеваемость ИЛФ повышается с возрастом и проявляется постепенно нарастающей одышкой на 6-й и 7-й декадах жизни [11, 12]. Редко первым проявлением ИЛФ становится обострение с необъяснимым нарастанием одышки в течение нескольких недель и появлением новых участков «матового стекла» на фоне фиброзных изменений в нижних отделах легких при проведении компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [13]. У лиц моложе 50 лет ИЛФ встречается редко; такой возраст характерен для больных, у которых впоследствии появляются признаки системного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), которое

на момент постановки диагноза ИЛФ имело субклиническое течение [14], или для пациентов с семейным ИЛФ [15]. У мужчин ИЛФ диагностируется чаще, чем у женщин, большинство больных являются бывшими курильщиками [16].

К другим факторам риска ИЛФ относятся гастроэзофагеальный рефлюкс [17–20], хронические вирусные инфекции, такие как вирус Эпштейна–Барр [21–29], гепатита С [30–36] и семейный анамнез ИЗЛ. У многих больных ИЛФ отмечаются также другие сопутствующие заболевания, такие как эмфизема (сочетание легочного фиброза и эмфиземы легких), рак легкого, легочная гипертензия, апноэ сна и ишемическая болезнь сердца [37]. При некоторых генетических формах возможны внелегочные проявления — недостаточность костного мозга и заболевания печени [38, 39]. У некоторых больных кровные родственники также страдают ИЛФ. По крайней мере у 30 % больных со спорадическими или семейными случаями легочного фиброза выявляются генетические предрасполагающие факторы, при наличии которых риск легочного фиброза увеличивается [40–42]. Тем не менее известные генетические факторы, связанные с теломерами и теломеразой, могут встречаться и при других ИЗЛ [43–46].

## Диагностика

### Компьютерная томография высокого разрешения

Диагностика ИЛФ существенно зависит от качества изображений легких, полученных с помощью объемного сканирования грудной клетки. По сути, этот режим заменил пошаговое компьютерно-томографическое (КТ) сканирование, т. к. при этом лучше выявляются все патологические изменения, даже едва различимые или очаговые. Использование указанного режима также позволяет точно охарактеризовать патологические изменения и их распределение как на поперечных срезах, так и при мультипланарных реформациях. В табл. 1 и табл. Е1 (опубликованной онлайн) приведены технические требования, предъявляемые при выполнении КТВР-исследования.

**Самая тонкая коллимация, минимальное время ротации и максимальное разрешение, которые обеспечат получение неподвижных изображений.** Выбор единиц измерения (киловольт и миллиампер) делается, исходя из текущих рекомендаций по снижению дозы КТ [47–50].

**Фазы сканирования.** Выделяются следующие фазы сканирования:

- I фаза проводится в положении пациента лежа на спине при задержке дыхания на высоте вдоха (спиральное сканирование);
- II фаза проводится в положении лежа на спине и охватывает всю грудную клетку при задержке дыхания в конце глубокого выдоха (спиральное или пошаговое сканирование) [51, 52];
- III фаза направлена на устранение позиционно-индуцированных искажений в пораженном легком, полученных во время I фазы [53]. Это сканирование может быть спиральным или пошаговым

и может быть ограничено нижними долями легких. Оно также может быть системным или выборочным, в зависимости от опыта рентгенолога в интерпретации результатов.

Перед каждым сканированием пациента следует проинструктировать о необходимых дыхательных маневрах. Голосовые команды рентгенолога, выполняющего исследование, более предпочтительны для пациента, чем автоматизированные инструкции [54]. **Сканирование для выяснения причины острого ухудшения состояния пациента с ИЗЛ.** Поскольку при остром нарастании респираторной симптоматики всегда необходимо исключать острую тромбоэмболию легочной артерии и выполнять КТ-ангиографию в положении лежа на спине для обнаружения эмболов в легочных сосудах в качестве самостоятельного исследования или в дополнение к нативной КТВР. Вторая важная цель — выявить новые изменения в легочной ткани по типу «матового стекла», которые могут свидетельствовать об обострении ИЛФ.

### Характеристика компьютерно-томографического паттерна высокого разрешения при обычной интерстициальной пневмонии

К наиболее часто выявляемым при паттерне ОИП КТ-симптомам относятся «сотовое легкое» и тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы. Эти симптомы могут присутствовать вместе с симптомом «матового стекла» и ретикулярными изменениями.

«Сотовое легкое» представляет собой скопление воздушных кист, обычно одного размера (3–10 мм, иногда больше), с толстыми, хорошо очерченными стенками. Обычно это сопровождается ретикулярными изменениями с тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами [55]. «Сотовое легкое» часто имеет вид нескольких слоев субплевральных кист, но иногда кисты могут располагаться в один слой. В этих случаях «сотовое легкое» трудно отличить от парасептальной эмфиземы и тракционных бронхоэктазов [56]. Заключение разных рентгенологов при «сотовом легком» совпадают не всегда [57–59], расхождение мнений по большей части связаны с дифференциацией «сотового легкого» с другими похожими субплевральными патологическими изменениями, например, тракционными бронхоэктазами, парасептальной эмфиземой, субплевральными кистами [58].

Тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы — ключевой симптом легочного фиброза, который отличается от слабовыраженной неравномерности толщины стенок бронхов и бронхиол с отсутствием сужения их просветов к периферии до значительной деформации и варикозного расширения бронхов [60–63]. Обычно при паттерне ОИП тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы располагаются на периферии / субплеврально, часто одновременно с «сотовым легким»; их лучше всего описывать как периферические тракционные бронхиолоэктазы.

«Матовое стекло» определяется как вуалеобразное повышение плотности легочной ткани, на фоне которого сохранен бронхиальный и сосудистый рисунок [55]. Важно различать изолированное «ма-



товое стекло» и «матовое стекло», наслаивающееся на ретикулярные изменения [64]. Изолированное «матовое стекло» нетипично для ОИП и присутствие этого симптома у больного ИЛФ должно наводить на мысль о высокой вероятности обострения ИЛФ [65, 66]. Наоборот, «матовое стекло» на фоне ретикулярных изменений представляет собой фиброз и может наблюдаться у больных ИЛФ. Наличие тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов в последнем случае помогает различить эти два паттерна [64].

### Паттерны компьютерной томографии высокого разрешения

Эксперты представили 4 диагностических категории при разном сочетании описанных КТ-симптомов (табл. 2). Эти категории включают паттерн ОИП (рис. 1), паттерн вероятной ОИП (рис. 2), неопределенный (рис. 3, 4) и альтернативный (рис. 5) диагнозы. **Паттерн обычной интерстициальной пневмонии.** ОИП является основным КТ-паттерном ИЛФ. Его от-

личительным признаком является «сотовое легкое», которое необходимо для установления КТ-диагноза ОИП. «Сотовое легкое» может присутствовать как с периферическими тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами, так и без таковых. Типичной для паттерна ОИП является субплевральная локализация изменений с преобладанием в базальных отделах, хотя возможно некоторое вовлечение в процесс верхних долей. В некоторых случаях распределение изменений в краниокаудальном направлении может быть относительно равномерным [67, 68]. Асимметричное поражение встречается в 25 % случаев [69]. В нескольких исследованиях показано, что положительное прогностическое значение КТ-диагноза ОИП для морфологического подтверждения диагноза ОИП составляет от 90 до 100 % [70–74]. Однако у небольшой части пациентов с морфологически подтвержденной ОИП по данным КТВР диагноз не соответствовал критериям ОИП [71, 73–75].

**Таблица 2**  
**Компьютерно-томографические паттерны**  
**Table 2**  
**High-Resolution Computed Tomography Scanning Patterns**

ОИП	Вероятная ОИП	Неопределенный по ОИП	Альтернативный диагноз
Преимущественно субплевральное и базальное распределение изменений, часто гетерогенное*	Преимущественно субплевральное и базальное распределение изменений, часто гетерогенное	Преимущественно субплевральное и базальное распределение изменений	Изменения, свидетельствующие в пользу другого диагноза, включают:
«Сотовое» легкое с периферическими тракционными бронхо- или бронхиолоэктазами либо без таковых**	Ретикулярные изменения с периферическими тракционными бронхо- или бронхиолоэктазами Может определяться незначительно выраженный симптом «матового стекла»	Слабовыраженные ретикулярные изменения; может быть слабо-выраженный симптом «матового стекла» («ранний ОИП-паттерн») КТ признаки и / или распределение легочного фиброза, которые не позволяют предположить специфическую этиологию («истинно неопределенный»)	<ul style="list-style-type: none"> <li>КТ признаки: <ul style="list-style-type: none"> <li>– кисты</li> <li>– выраженное мозаичное повышение плотности легочной ткани</li> <li>– преобладание симптома «матового стекла»</li> <li>– множественные микроузелки</li> <li>– центрилобулярные узелки</li> <li>– узелки</li> <li>– консолидация</li> </ul> </li> <li>Преимущественное распределение изменений: <ul style="list-style-type: none"> <li>– перибронховаскулярное</li> <li>– перилимфатическое</li> <li>– в верхних или средних отделах легких</li> </ul> </li> <li>Другое: <ul style="list-style-type: none"> <li>– плевральные утолщения (возможен асбестоз)</li> <li>– дилатация пищевода (возможно СЗСТ)</li> <li>– эрозии дистальных отделов ключиц (возможен ревматоидный артрит)</li> <li>– распространенное увеличение лимфатических узлов (возможны другие причины)</li> <li>– плевральные выпот, утолщение плевры (возможно СЗСТ или лекарственная токсичность)</li> </ul> </li> </ul>

Примечание: КТ – компьютерная томография; СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; \* – варианты распределения патологических изменений: в отдельных случаях – диффузное, может быть асимметричное; \*\* – суммация КТ-симптомов: слабовыраженный симптом «матового стекла», ретикулярный паттерн, оссификация легких.

Note. \*, Variants of distribution: occasionally diffuse, may be asymmetrical. \*\*, Superimposed CT features: mild GGO, reticular pattern, pulmonary ossification.

У больных с ОИП может присутствовать лимфаденопатия средостения [76]. Возможно наличие «матового стекла», но это не преобладающий признак, он обычно локализуется в участках ретикулярных изменений. Редко в зоне фиброза могут выявляться небольшие оссифицированные узелки, которые чаще (29 %) встречаются у больных ОИП, чем при других фибротических болезнях легких [77]. При ОИП на верхушках легких могут определяться признаки плевропаренхиматозного фиброэластоза [78, 79], однако четкое соотношение этих паттернов неизвестно, и после многопрофильного обсуждения такие случаи следует рассматривать как ОИП / ИЛФ. ОИП может проявляться как обострение ИЛФ (рис. 6) или существовать одновременно с эмфиземой легких (рис. E1, опубликованный онлайн).

**Паттерн вероятной обычной интерстициальной пневмонии.** В рекомендациях (2011) паттерн КТВР, включавший субплевральные, преимущественно базально расположенные ретикулярные изменения без «сотового легкого», расценивался как возможная ОИП [8]. С 2011 г. в нескольких исследованиях сообщалось, что отдельные пациенты с паттерном возможной ОИП по данным КТВР, согласно рекомендациям (2011), с высокой вероятностью могут иметь морфологический паттерн ОИП, несмотря на отсутствие КТ-признаков «сотового легкого» [80]. Иными словами, КТ-паттерн возможной ОИП с периферическими тракционными бронхо- или бронхиолоэктазами при соответствующей клинической ситуации будет с высокой вероятностью соответствовать мор-

фологическому паттерну ОИП при биопсии [68, 81–83]. Таким образом, субплевральные, преимущественно базально расположенные ретикулярные изменения с тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами следует расценивать как вероятную ОИП. Как и при паттерне ОИП, «матовое стекло» может присутствовать и при вероятной ОИП, не являясь доминирующим признаком. У многих пациентов с КТ-паттерном вероятной ОИП будет диагностирован ИЛФ с учетом других факторов, например морфологии.

**Неопределенный диагноз.** Сегодня известно, что достаточно часто (около 30 % случаев) морфологический паттерн ОИП / ИЛФ может сопровождаться атипичными КТ-проявлениями [84]. Таким образом, если при КТВР выявляются признаки фиброза, которые не соответствуют ОИП или вероятной ОИП и не позволяют поставить альтернативный диагноз, должна использоваться категория «неопределенный паттерн». Эта категория включает подгруппу пациентов с весьма ограниченными изменениями по типу «матового стекла» или ретикулярных изменений без очевидных КТ-признаков фиброза, у которых предполагается ранняя стадия ОИП или вероятная ОИП. В таких случаях диагноз должен быть подтвержден при КТ на вдохе в положении пациента лежа на животе, чтобы убедиться, что субплевральные затемнения не вызваны ателектазами (рис. E2, опубликованный онлайн).

**Альтернативный диагноз.** При некоторых фибротических заболеваниях легких может возникать клиниче-

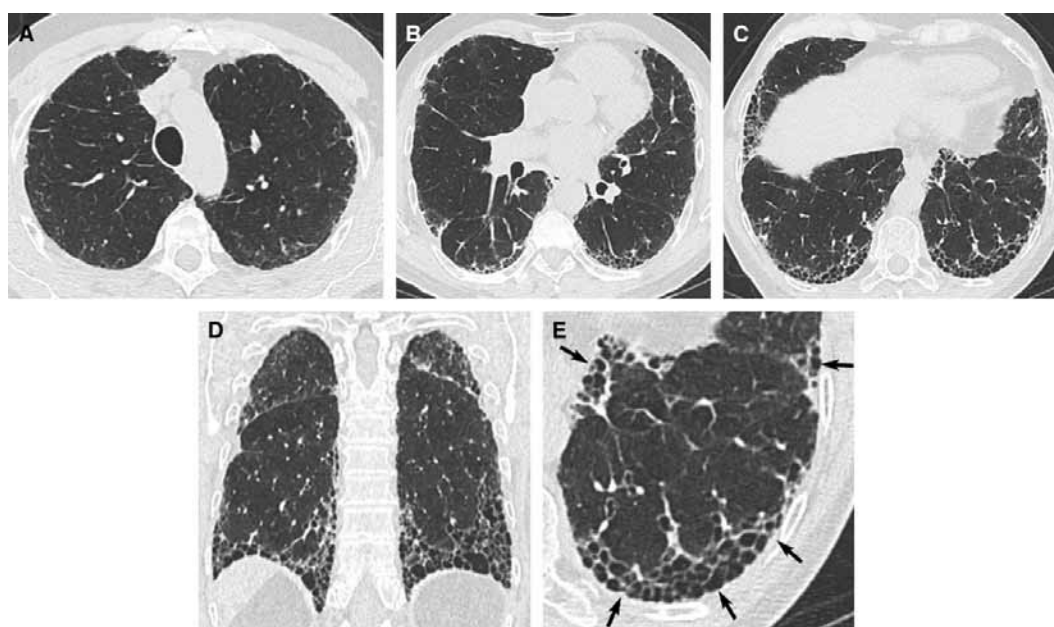


Рис. 1. Компьютерная томограмма высокого разрешения: паттерн обычной интерстициальной пневмонии. На поперечных компьютерно-томографических срезах (А–С) и коронарной реконструкции (D) продемонстрировано «сотовое легкое», преимущественно в субплевральных и базальных отделах легких. Обращает внимание одновременное присутствие слабовыраженного «матового стекла». Е — на увеличенном изображении нижней доли левого легкого показано типичное «сотовое легкое», представляющее собой скопления кистозных воздушных полостей различного диаметра с четко очерченными стенками, расположенные в один или несколько слоев (показано стрелками)

Figure 1. High-resolution computed tomography (CT) images demonstrating a usual interstitial pneumonia pattern. (A–C) Transverse CT section and (D) coronal reconstruction illustrating the presence of honeycombing with subpleural and basal predominance. Note the concurrent presence of mild groundglass opacity. (E) Magnified view of the left lower lobe showing typical characteristics of honeycombing, consisting of clustered cystic airspaces with well-defined walls and variable diameters, seen in single or multiple layers (arrows)

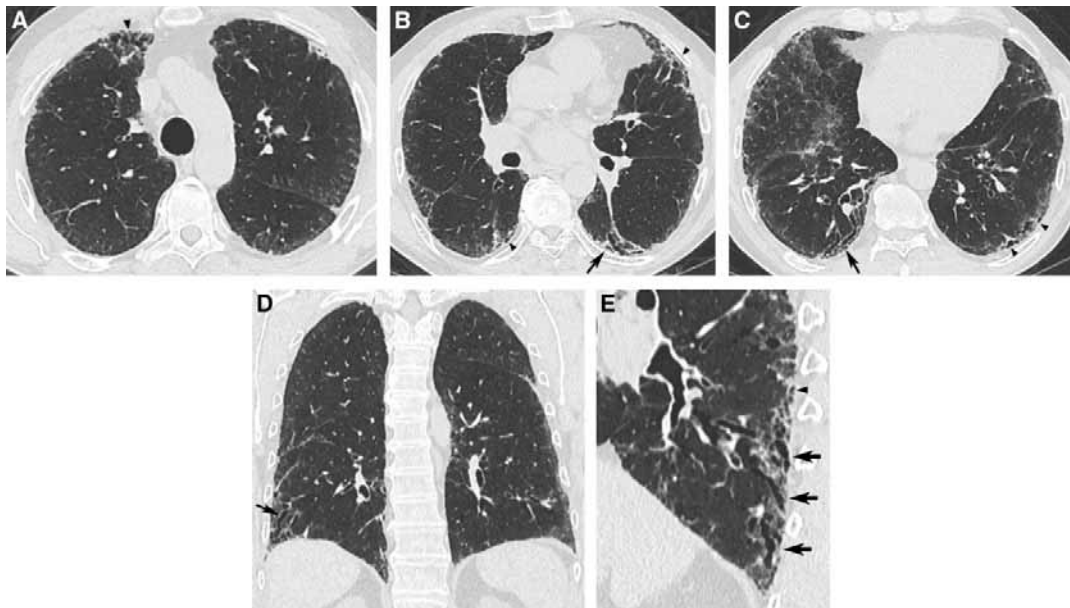


Рис. 2. Паттерн вероятной обычной интерстициальной пневмонии: А–С – поперечные компьютерно-томографические срезы; D – коронарная реконструкция; E – увеличенный сагиттальный срез нижней доли правого легкого, ретикулярные изменения с периферическими бронхиолоэктазами, расположенными преимущественно субплеврально и базально. Периферические тракционные бронхиолоэктазы в зависимости от их ориентации относительно плоскости компьютерно-томографического среза визуализируются в виде тубулярных (показано стрелками) или кистозных (показано кончиками стрелок) структур. Обращает внимание одновременное присутствие «матового стекла» в субплевральных отделах обоих легких и отсутствие «сотового легкого». Диагноз обычной интерстициальной пневмонии подтвержден гистологически

Figure 2. Probable usual interstitial pneumonia (UIP) pattern. (A–C) Transverse computed tomography (CT) section, (D) coronal reconstruction of both lungs, and (E) magnified sagittal view of the right lower lobe illustrating the presence of a reticular pattern with peripheral bronchiolectasis with subpleural and basal predominance. Depending on their orientation relative to the plane of the CT section, peripheral traction bronchiolectasis appear as tubular (arrows) or cystic (arrowheads) structures. Note the concurrent presence of mild ground-glass opacities in the subpleural areas of both lungs and the absence of honeycombing. UIP was proven at histology

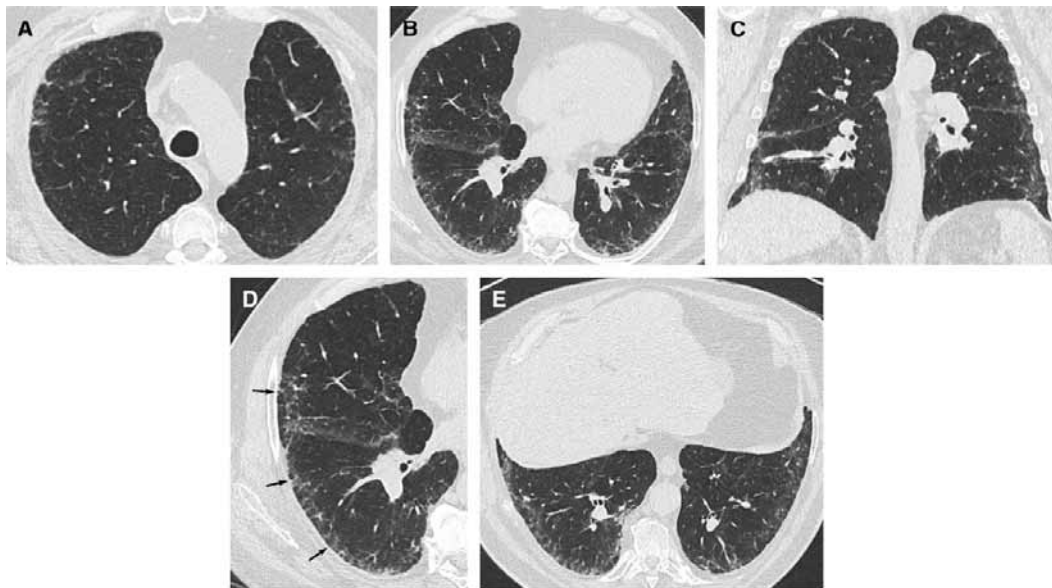


Рис. 3. Паттерн неопределенной (ранней) обычной интерстициальной пневмонии: А, В – поперечные компьютерно-томографические срезы; С – коронарная реконструкция обоих легких; D – увеличенное изображение правого легкого в положении больного лежа на спине, на котором видны «матовое стекло» и слабовыраженные ретикулярные изменения, расположенные субплеврально (показано стрелками), преимущественно в базальных отделах; E – поперечные срезы нижних отделов легких в положении больного лежа на животе, на которых сохраняется инфильтрация легочной ткани в задних отделах, что исключает изменения, связанные с эффектом гравитации. Диагноз обычной интерстициальной пневмонии подтвержден гистологически

Figure 3. Indeterminate pattern (early usual interstitial pneumonia [UIP] pattern). (A and B) Transverse computed tomography (CT) section, (C) coronal reconstruction of both lungs, and (D) magnified view of the right lung in supine position showing ground-glass opacity and subtle reticulation in the subpleural areas (arrows) with a basal predominance. (E) Transverse CT section of the lower lung zones in prone position showing persistence of lung infiltration in nondependent areas, thus excluding gravitational abnormalities. UIP was proven at histology





Рис. 4. Паттерн неопределенной обычной интерстициальной пневмонии: А–С — на поперечных компьютерно-томографических срезах видна распространенная инфильтрация легочной ткани по типу «матового стекла» разной интенсивности (от слабой до значительной) в сочетании с «сотовым легким»; распределение между обоими легкими — асимметричное, отсутствует преобладание в субплевральных отделах

Figure 4. Indeterminate pattern. (A–C) Transverse computed tomography sections showing extensive lung infiltration combining honeycombing, mild to marked ground-glass opacity, asymmetrical distribution between both lungs, and no subpleural predominance



Рис. 5. Компьютерная томография легких, предполагающая альтернативный диагноз: А, В — на поперечных срезах, выполненных на высоте вдоха, видны распространенные инфильтративные изменения в легочной ткани, не затрагивающие некоторые вторичные легочные дольки в базальных отделах; С — на поперечных компьютерно-томографических срезах, полученных на выдохе, подтверждается наличие «воздушных ловушек». Выявленные изменения очень похожи на хронический гиперчувствительный пневмонит

Figure 5. Computed tomography (CT) pattern suggestive of an alternative diagnosis for lung fibrosis. (A and B) Transverse CT sections obtained at deep inspiration showing disseminated lung infiltration, sparing some secondary pulmonary lobules in lung bases. (C) Transverse CT section obtained at expiration confirming lobular air trapping, all findings being highly suggestive of chronic hypersensitivity pneumonitis

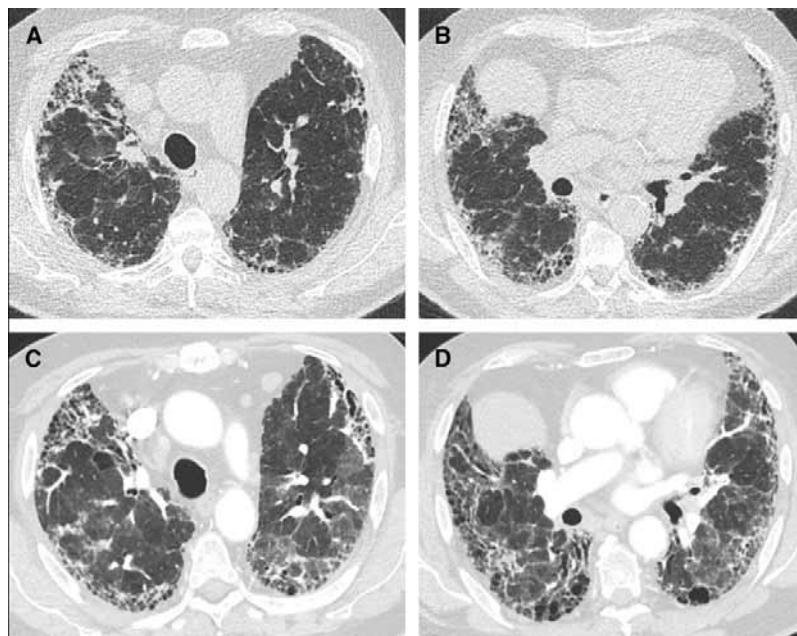


Рис. 6. Обострение идиопатического легочного фиброза: А, В — поперечные компьютерно-томографические срезы верхних и средних областей легких; С, D — при обострении появились новые двусторонние уплотнения по типу «матового стекла» на фоне паттерна обычной интерстициальной пневмонии

Figure 6. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. (A and B) Transverse computed tomography sections obtained in the upper and mid lung zones and (C and D) during acute exacerbation showing newly developed, bilateral ground-glass opacification in both lungs on a background of usual interstitial pneumonia pattern

ское подозрение на ИЛФ, но КТ-паттерн свидетельствует об альтернативном диагнозе. Примерами могут быть перибронхиальный фиброз в верхних долях легких или распространенное мозаичное уплотнение легочной ткани, что требует исключения гиперчувствительного пневмонита; подтянутость фибризованных корней легких при саркоидозе или обширные изменения по типу «матового стекла»

при интактных субплевральных областях при неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП). Иногда КТВР-картина может соответствовать вероятному или неопределенному паттернам ОИП, однако дополнительные исследования свидетельствуют об альтернативном диагнозе. В подобных случаях всегда следует исключить альтернативное заболевание.



**Компьютерно-томографическая картина при обострении идиопатического легочного фиброза.** У больных с обострением ИЛФ на КТВР выявляются двусторонние изменения по типу «матового стекла» с консолидацией или без таковой на фоне легочного фиброза (см. рис. 6). При отсутствии предыдущих КТВР-исследований двусторонние изменения по типу «матового стекла» и / или консолидация легочной ткани на фоне паттерна ОИП с высокой вероятностью могут соответствовать обострению ИЛФ и использоваться для подтверждения диагноза ИЛФ при соответствующей клинической картине.

#### Хирургическая биопсия легких

Для больных, которые могут лучше перенести вентилирование одного легкого, нежели открытую торакотомию, видеоассистированная торакоскопическая хирургическая биопсия легкого (ХБЛ) более предпочтительна, чем хирургическая биопсия. У больных с серьезными физиологическими нарушениями или значительной сопутствующей патологией риск, связанный с ХБЛ, может перевесить преимущества от подтверждения диагноза ИЛФ. Таким образом, окончательное решение о проведении биопсии должно быть принято в зависимости от клинической ситуации конкретного больного. Необходимо получить несколько биоптатов из 2–3 долей, поскольку морфологическая картина в разных сегментах может различаться, например, в разных долях могут сосуществовать паттерн ОИП и фиброзирующая НСИП.

Методы обработки биопсийного материала различны и требуют аккуратного обращения с образцами во избежание ятрогенных механических ателектазов и использования инфляционных методик для сохранения нормальной архитектоники легочной ткани. В некоторых случаях могут применяться специальные окраски, в частности, железосодержащая окраска для выявления асбестовых телец у больных с соответствующим воздействием в анамнезе или окраска эластичной соединительной ткани, которая применяется у больных при необходимости дифференцировать сосудистые нарушения с вторичными изменениями, типичными для паттерна ОИП. Окраски для соединительной ткани могут помочь при дифференцировании паттернов фиброза, но они менее информативны, чем биоптаты, обработанные с использованием высококачественных рутинных методик окрашивания такими красителями, как гематоксилин и эозин.

#### Патоморфологические особенности паттерна обычной интерстициальной пневмонии

Отличительным морфологическим признаком и главным диагностическим критерием ОИП являются участки плотного фиброза, которые видны при небольшом увеличении, а также:

- вызывают ремоделирование легочной архитектуры;
- часто приводят к формированию «сотового легкого»;

- чередуется с участками менее пораженной паренхимы легкого (рис. 7).

Эти морфологические изменения, как правило, наиболее выражены в субплевральных и парасептальных областях легочной паренхимы. Воспаление обычно выражено минимально и представляет собой мозаичную интерстициальную инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками в сочетании с гиперплазией альвеолоцитов 2-го типа и бронхиолярного эпителия. Зоны фиброза состоят в основном из плотного коллагена с наличием диффузных субэпителиальных округлых фокусов с пролиферирующими фибробластами и миофибробластами (т. н. фибробластические фокусы). Микроскопически «сотовое легкое» представляет собой кистозно-фиброзные участки, нередко выстланные бронхиолярным эпителием и заполненные слизью и воспалительными клетками. В зонах фиброза и «сотового легкого» обычно наблюдается метаплазия гладких мышц интерстиция. Морфологический диагноз ОИП считается подтвержденным, если присутствуют все описанные признаки, особенно «сотовое легкое». Однако уверенный диагноз ОИП может быть установлен даже при отсутствии «сотового легкого», если имеются все остальные признаки.

Характерные морфологические особенности могут помочь при исключении альтернативных диагнозов, таких как гиперчувствительный пневмонит (бронхиолоцентрическое распределение изменений с выраженным лимфоцитарным бронхиолитом, выраженная перибронхиолярная метаплазия, нечетко очерченные некротизирующиеся гранулемы в перибронхиолярном интерстиции), обострение ИЛФ или острой интерстициальной пневмонии (гиалиновые мембраны), цикатрициарные варианты криптогенной организуемой пневмонии (КОП) с фиброзом (выраженная организуемая пневмония), пневмокониоз (асбестовые тельца, выраженные скопления пыли и / или силикотические узелки), саркоидоз (четко очерченные некротизирующиеся гранулемы с перилимфатическим распределением), интерстициальный фиброз, ассоциированный с курением (распространенный респираторный бронхиолит (РБ) и исключительно субплевральный и / или перибронхиолярный скудноклеточный плотный эозинофильный коллаген без нарушений архитектоники легких), и плевропаренхиматозный фиброэластоз (выраженный субплевральный интраальвеолярный фиброз, эластоз и фиброз висцеральной плевры, наиболее выраженные в верхних долях). Специфичность этих признаков различается и зависит от предположительного альтернативного диагноза, при котором требуется уточнение при многопрофильном обсуждении в совокупности с клиническими, лабораторными и рентгенологическими данными, до альтернативного диагноза, установленного с высокой вероятностью.

#### Морфологические паттерны

Эксперты рекомендуют подразделять морфологические паттерны при ИЛФ на ОИП, вероятную ОИП,

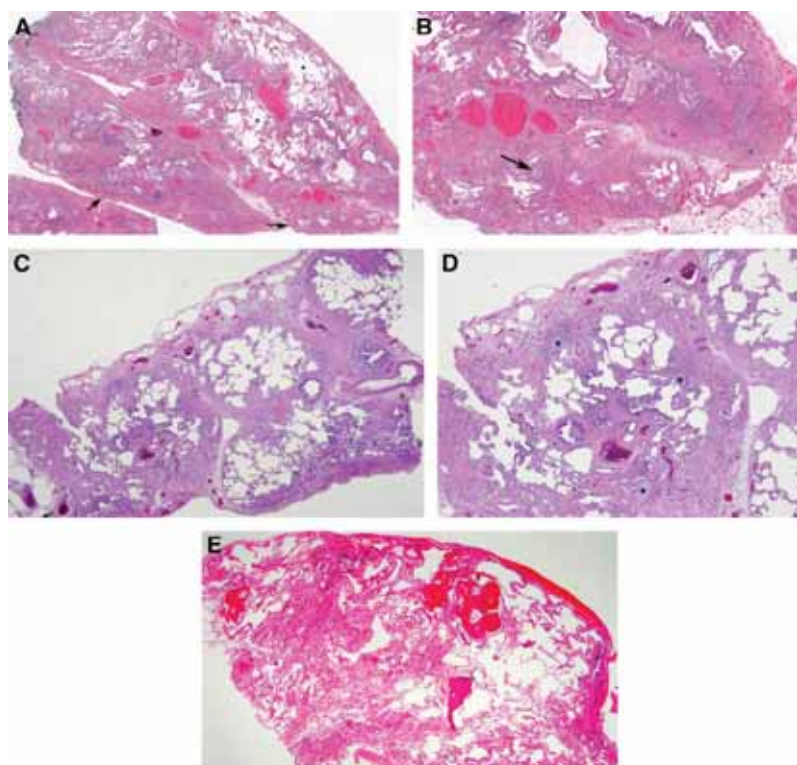


Figure 7. Histopathology demonstrating usual interstitial pneumonia (UIP). (A) Low-magnification photomicrograph showing classical UIP/idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) pattern characterized by dense fibrosis with a predilection for subpleural and paraseptal parenchyma with associated architectural distortion in the form of microscopic honeycomb change (arrow) juxtaposed with relatively unaffected lung parenchyma (\*). Visceral pleura is seen in the upper portion of the figure. (B) Higher magnification photomicrograph showing subpleural scarring and honeycomb change with associated fibroblast foci (arrow). (C) Low-magnification photomicrograph showing probable UIP/IPF pattern characterized by subpleural and paraseptal predominant patchwork fibrosis that is less well developed and lacks the degree of associated architectural distortion in the form of either destructive scarring or honeycomb change illustrated in A and B. (D) Higher-magnification photomicrograph showing patchy fibrosis and fibroblast foci (\*) but without the extent of scarring and honeycomb change illustrated in A and B. (E) Indeterminate for UIP/IPF pattern in which there is mild nonspecific fibrosis that lacks a well developed patchy and predominantly subpleural/paraseptal distribution, architectural distortion, and fibroblast foci characteristic of classical UIP/IPF. There is associated osseous metaplasia, a common but nonspecific finding in UIP. Although these findings are not diagnostic, they do not preclude a diagnosis of UIP/IPF in a patient with supportive clinical and radiological findings

Рис. 7. Морфологическая картина паттерна обычной интерстициальной пневмонии: А — в микропрепарате с низким увеличением паттерн классической обычной интерстициальной пневмонии / идиопатического легочного фиброза, характеризующийся плотным фиброзом преимущественно субплевральной и парасептальной локализации с нарушениями архитектуры в виде микроскопических «сот» (показано стрелками) при относительно интактной легочной паренхиме на соседних участках (\*). В верхней части снимка видна висцеральная плевро; В — в микропрепарате с более высоким увеличением отмечаются субплевральный фиброз и «сотовое легкое» с фибробластическими фокусами (показано стрелкой); С — в микропрепарате с низким увеличением — паттерн вероятной обычной интерстициальной пневмонии / идиопатического легочного фиброза, характеризующийся преимущественно менее выраженным субплевральным и парасептальным мозаичным фиброзом, который не сопровождается нарушениями легочной архитектуры в виде деструктивного фиброза или «сотового легкого», показанных на снимках А, В; D — в микропрепарате с более высоким увеличением — мозаичный фиброз и фибробластические фокусы (\*), но без распространенного фиброза и «сотового легкого», представленных на снимках А, В; Е — паттерн неопределенной обычной интерстициальной пневмонии / идиопатического легочного фиброза с невыраженным неспецифическим фиброзом при отсутствии четкой мозаичности, преимущественно субплеврального / парасептального распределения, нарушения архитектуры легких и фибробластических фокусов, типичных для классической обычной интерстициальной пневмонии / идиопатического легочного фиброза. Присутствует костная метаплазия (частое, но неспецифическое явление при обычной интерстициальной пневмонии). Хотя все эти изменения не позволяют поставить точный диагноз, они не исключают диагноз обычной интерстициальной пневмонии / идиопатического легочного фиброза у пациента с типичными клиническими и рентгенологическими признаками

неопределенную ОИП и альтернативный диагноз (табл. 3). Преимущество такого подхода заключается в том, что данная терминология совпадает с КТ-паттернами (хотя специфичность альтернативного диагноза будет разной) и облегчает многопрофильное обсуждение в контексте клинических данных. Такой подход облегчает постановку окончательного диагноза, независимо от того, подтвержден ИЛФ или нет. При неопределенной ОИП в биоптатах определяется паттерн фиброза, не соответствующего ни ОИП, ни другим фибротическим интерстициальным пневмониям, а в некоторых случаях могут выявляться признаки альтернативного заболевания, при этом нельзя исключить вероятность технических дефектов при получении биоптата у больного, у которого в конечном итоге подтверждается диагноз ИЛФ. У части больных с малосимптомным течением ИЛФ заболевание может манифестировать с обострения, при котором обычно сочетаются паттерны ОИП и диффузного альвеолярного повреждения с наличием либо отсутствием гиалиновых мембран.

### Диагностические критерии идиопатического легочного фиброза

При установлении диагноза ИЛФ требуется наличие следующих признаков:

- исключение других известных причин ИЗЛ (например, бытовых и профессиональных внешних-средовых воздействий, СЗСТ, лекарственной токсичности) в сочетании с одним из следующих критериев:
  - наличие КТ-паттерна ОИП (см. табл. 2);
  - специфическое сочетание (рис. 8) КТ- (см. табл. 2) и морфологического паттернов (см. табл. 3) при наличии биопсии легочной ткани.

Этот подход к диагностике ИЛФ суммирован на рис. 8, 9. Он опирается на клинические рекомендации 2018 и 2011 гг. [8] и аналогичен алгоритму, предложенному в рекомендациях Флейшнеровского общества [85].

При подозрении на ИЛФ у больного сначала исключаются известные причины ИЗЛ, как описано выше (бытовые и профессиональные внешнесредовые воздействия, заболевания соединительной ткани, лекарственная токсичность). При выявлении потенциальной причины ИЗЛ следует исключить гиперчувствительный пневмонит, СЗСТ, пневмокониоз и ятрогенные причины (например, лекарственную токсичность, облучение). Если конкретный диагноз не подтвержден или потенциальные причины ИЗЛ отсутствуют, то клинические и КТ-данные выносятся на многопрофильное обсуждение для подтверждения или исключения диагноза ИЛФ (см. рис. 9) [87]. ИЛФ диагностируется при соответствующем сочетании КТ- и морфологического паттернов.

### Методы диагностики

Вопросы, представленные далее, относятся к больным с клиническим подозрением на ИЛФ. В первую очередь это относится к пациентам с бессимптомным или клинически значимым двусторонним легочным фиброзом неясной этиологии, выявленным при рентгенографии или КТ легких, с двусторонней инспираторной крепитацией в базальных отделах легких и в возрасте старше 60 лет. Следует учитывать, что данные вопросы не ограничиваются только больными старше 60 лет, поскольку аналогичная клиническая картина может встречаться также у лиц среднего возраста (старше 40 и моложе

60 лет), особенно с риском семейного легочного фиброза. Данные рекомендации опираются на патологические изменения, выявленные при КТВР, следовательно, необходимо, чтобы такие больные направлялись на это исследование.

**Вопрос 1. Необходимо ли тщательно и подробно собирать анамнез о применяемых лекарственных препаратах и неблагоприятных воздействиях на рабочем месте, дома и в других местах, часто посещаемых пациентом, для исключения возможных причин интерстициального заболевания легких (при впервые выявленном интерстициальном заболевании легких неясной этиологии) с клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз?**

**Обсуждение.** Поскольку нет обоснованной альтернативы предлагаемому плану действий, экспертами Рабочей группы сформулировано недоказанное положение о необходимости детализированного сбора анамнеза о приеме лекарственных препаратов и воздействии факторов окружающей среды дома, на рабочем месте и других часто посещаемых пациентом местах для выявления возможных причин ИЗЛ (например, гиперчувствительного пневмонита, пневмокониоза, лекарственно-индуцированного пневмонита). Это положение подтверждается результатами наблюдательного исследования пациентов ( $n = 1\,084$ ) с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии, у 47 % которых при тщательном анализе данных диагностирован гиперчувствительный пнев-

Подозрение на ИЛФ*		Морфологические паттерны			
		ОИП	Вероятная ОИП	Неопределенная ОИП	Альтернативный диагноз
Компьютерно-томографический паттерн	ОИП	ИЛФ	ИЛФ	ИЛФ	Не ИЛФ dx
	Вероятная ОИП	ИЛФ	ИЛФ	ИЛФ (вероятный)**	Не ИЛФ dx
	Неопределенная ОИП	ИЛФ	ИЛФ (вероятный)**	Неопределенный диагноз***	Не ИЛФ dx
	Альтернативный диагноз	ИЛФ (вероятный)** / не ИЛФ dx	Не ИЛФ dx	Не ИЛФ dx	Не ИЛФ dx

Рис. 8. Диагностика идиопатического легочного фиброза на основании компьютерно-томографического и морфологического паттернов. Примечание: ИЛФ — идиопатический легочный фиброз; ОИП — обычная интерстициальная пневмония; dx — уточнение диагноза; \* — клиническое подозрение на идиопатический легочный фиброз: бессимптомный или клинически значимый паттерн двустороннего легочного фиброза неясной этиологии на рентгенограмме или компьютерной томограмме легких, двусторонняя инспираторная крепитация в базальных отделах легких и возраст старше 60 лет (аналогичные клинические симптомы иногда могут появляться у больных среднего возраста (старше 40 лет и моложе 60 лет), особенно с риском семейного легочного фиброза); \*\* — диагноз идиопатический легочный фиброз вероятен при наличии любого из следующих признаков: умеренно или значительно выраженные тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы ( $> 2$  долей) или слабовыраженные ( $> 4$  долей, включая язычковый сегмент как отдельная доля) у мужчины старше 50 лет или женщины старше 60 лет; обширные ( $> 30\%$ ) ретикулярные изменения при выполнении компьютерной томографии высокого разрешения, возраст старше 70 лет; увеличение нейтрофилов и / или отсутствие лимфоцитоза в бронхоальвеолярном лаваже; диагноз идиопатический легочный фиброз подтвержден при многопрофильном обсуждении; \*\*\* — неопределенный диагноз идиопатический легочный фиброз (случаи, когда диагноз идиопатический легочный фиброз маловероятен при отсутствии качественной биопсии; при наличии качественной биопсии диагноз может быть пересмотрен после многопрофильного обсуждения и / или дополнительных консультаций).

Figure 8. Idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis based upon HRCT and biopsy patterns

Note: \*, «Clinically suspected of having IPF» — unexplained symptomatic or asymptomatic patterns of bilateral pulmonary fibrosis on a chest radiograph or chest computed tomography, bibasilar inspiratory crackles, and age greater than 60 years. (Middle-aged adults [ $>40$  yr and  $<60$  yr], especially patients with risks for familial pulmonary fibrosis, can rarely present with the otherwise same clinical scenario as the typical patient older than 60 years.); \*\*, IPF is the likely diagnosis when any of the following features are present: moderate-to-severe traction bronchiectasis/bronchiolectasis (defined as mild traction bronchiectasis/bronchiolectasis in four or more lobes; including the lingual as a lobe, or moderate to severe traction bronchiectasis in two or more lobes) in a man over age 50 years or in a woman over age 60 years; extensive ( $>30\%$ ) reticulation on HRCT and an age  $>70$  years; Increased neutrophils and/or absence of lymphocytosis in BAL fluid; Multidisciplinary discussion reaches a confident diagnosis of IPF. \*\*\*, Indeterminate: without an adequate biopsy is unlikely to be IPF; with an adequate biopsy may be reclassified to a more specific diagnosis after multidisciplinary discussion and/or additional consultation; dx, diagnosis.



Таблица 3  
Морфологические паттерны и их особенности  
Table 3  
Histopathology Patterns and Features

ОИП	Вероятная ОИП	Неопределенная ОИП	Альтернативный диагноз
Плотный фиброз с нарушением архитектуры легочной ткани (деструктивные рубцы и / или «соты»)	Присутствуют некоторые гистологические признаки, приведенные в левом столбце, но их выраженность не позволяет поставить бесспорный диагноз ОИП / ИЛФ	Фиброз с нарушениями архитектуры легочной ткани или без таковых, с признаками, не соответствующими ОИП или с признаками ОИП, имеющей другую причину*	Признаки другого морфологического паттерна ИИП (например, отсутствие фибробластических фокусов или рыхлый фиброз) во всех биоптатах
Преимущественно субплевральное и / или парасептальное распределение фиброза	и	Присутствуют некоторые гистологические признаки, приведенные в левом столбце, но вместе с другими признаками, свидетельствующими об альтернативном заболевании**	Морфологические признаки свидетельствуют о другом заболевании (например, гиперчувствительный пневмонит, лингвигангосклеточный гистиоцитоз, саркоидоз, лимфангиолейомиоматоз)
Очаговый фиброз паренхимы легкого	Отсутствуют признаки, свидетельствующие об альтернативном заболевании		
Фибробластические фокусы	или		
Отсутствие признаков, свидетельствующих об альтернативном заболевании	Только «сотное легкое»		

Примечание: ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; \* – гранулемы, гиалиновые мембраны (кроме случаев обострения ИЛФ, которое может быть дебютом заболевания у некоторых пациентов), значительные перибронхиальные изменения, зоны интерстициального воспаления без сопутствующего фиброза, выраженный хронический фиброзный плеврит, организуемая пневмония. Такие признаки могут быть неявными и трудноразличимыми для неопытного глаза, часто требуется целенаправленный поиск; \*\* – к признакам, подозрительным в отношении альтернативного диагноза, относятся воспалительный клеточный инфильтрат, не связанный с зонами «сотного легкого», выраженная гиперплазия лимфатических узлов, в т. ч. с вторичными герминативными центрами, и отчетливое перибронхиальное распределение изменений, включая распространенную перибронхиоларную метаплазию.

Note. \*, Granulomas, hyaline membranes (other than when associated with acute exacerbation of IPF, which may be the presenting manifestation in some patients), prominent airway-centered changes, areas of interstitial inflammation lacking associated fibrosis, marked chronic fibrous pleuritis, organizing pneumonia. Such features may not be overt or easily seen to the untrained eye and often need to be specifically sought. \*\*, Features that should raise concerns about the likelihood of an alternative diagnosis include a cellular inflammatory infiltrate away from areas of honeycombing, prominent lymphoid hyperplasia including secondary germinal centers, and a distinctly bronchiolocentric distribution that could include extensive peribronchiolar metaplasia.

монит. Это доказывает, что у большинства больных ИЗЛ можно установить причину заболевания [88]. По опыту экспертов Рабочей группы, при выявлении и устранении потенциального этиологического фактора может улучшиться клинический исход.

Многие члены Рабочей группы используют в своей клинической практике опубликованные вопросники для установления внешнесредовых воздействий дома, на рабочем месте и в других часто посещаемых пациентом местах [88–90]. Такие вопросники могут быть адаптированы к разным географическим и культурным особенностям. Примеры соответствующих воздействий включают плесень, птиц, пух и перья, животных, металлическую пыль (например, латунь, свинец, сталь), древесную пыль (например, сосна), растительную пыль, контакт с сельскохозяйственными животными, резку и полировку камня, прием лекарственных средств, профессиональную деятельность (например, укладка волос) и хобби в настоящем или в недавнем прошлом [30, 91–96]. Некоторые эксперты Рабочей группы используют сывороточные антитела к специфическим антигенам в диагностике гиперчувствительного пневмонита, однако эти тесты не стандартизированы, а их специфичность и чувствительность для подтверждения диагноза гиперчувствительный пневмонит неизвестна. Эксперты, применяющие данный метод на практике, считают, что он позволяет выявить антиген, который не был заподозрен при сборе анамнеза, и таким образом определить дальнейший

поиск этиологии заболевания. При отрицательном результате исследования вероятность гиперчувствительного пневмонита снижается.

#### Рекомендации:

- У больных с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии и клиническим подозрением на ИЛФ рекомендуется тщательный сбор анамнеза о лекарственных и внешнесредовых воздействиях на рабочем месте, дома и в других часто посещаемых пациентом местах для исключения возможных причин ИЗЛ (недоказанное утверждение).

**Вопрос 2. Необходимо ли больным с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз проводить серологические исследования для исключения системного заболевания соединительной ткани как возможной причины интерстициального заболевания легких?**

**Обсуждение.** При диагностике ИЛФ требуется исключение других причин ИЗЛ, включая ИЗЛ, связанные с СЗСТ (табл. Е2, опубликованная онлайн). Эксперты Рабочей группы пришли к выводу, что упомянутые серологические тесты не имеют адекватной альтернативы. В связи с этим сформулировано недоказанное утверждение о том, что всем больным с впервые выявленным ИЗЛ необходимо выполнять рутинные серологические тесты для исключения СЗСТ. В этом вопросе мнения подавляющего большинства экспертов совпали, в отличие от вопроса: «Какие конкретные тесты следует выполнять?».

Большинство экспертов Рабочей группы допускают рутинное исследование таких показателей, как С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, антинуклеарные антитела (методом иммунофлюоресценции), ревматоидный фактор, панели серологических маркеров для диагностики дерматомиозита / полимиозита и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Другие, более специфические маркеры, исследуются индивидуально в зависимости от имеющихся симптомов. При подозрении на дерматомиозит / полимиозит дополнительно исследуется креатинфосфокиназа, миоглобин, альдолаза, антисинтетазные антитела (Jo-1 и другие по возможности), антитела к МДА-5 (протеину-5, ассоциированному с дифференцировкой меланомы), к антигену Mi-2, ядерному матричному протеину-2 (NXP2), транскрипционному про-

межуточному фактору 1-γ (TIF 1-γ), к SPR (частице, распознающей сигнал), НМГCR (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазе), SRP (убиквитин-подобный модификатор-активирующий фермент), U1RNP (U1 рибонуклеопротеин), PM/ScI75 (полимиозит / склеродермия 75), PM/ ScI100 и антигену Ku [97]. При подозрении на системную склеродермию дополнительные тесты включают антитела к ScI-70 / топоизомеразе-1, антицентромерные антитела, антитела к РНК-полимеразе III, U1RNP, Th / To, PMScl, U3 RNP (к фибрилларину) и антигену Ku. При подозрении на синдром Шегрена дополнительно используются антитела к SSA / Ro (Шегрен-специфические антитела A) и SSB / La. При подозрении на васкулит дополнительно исследуют антицитоплазматические антитела. Отдельные эксперты Рабочей группы используют все перечисленные мар-

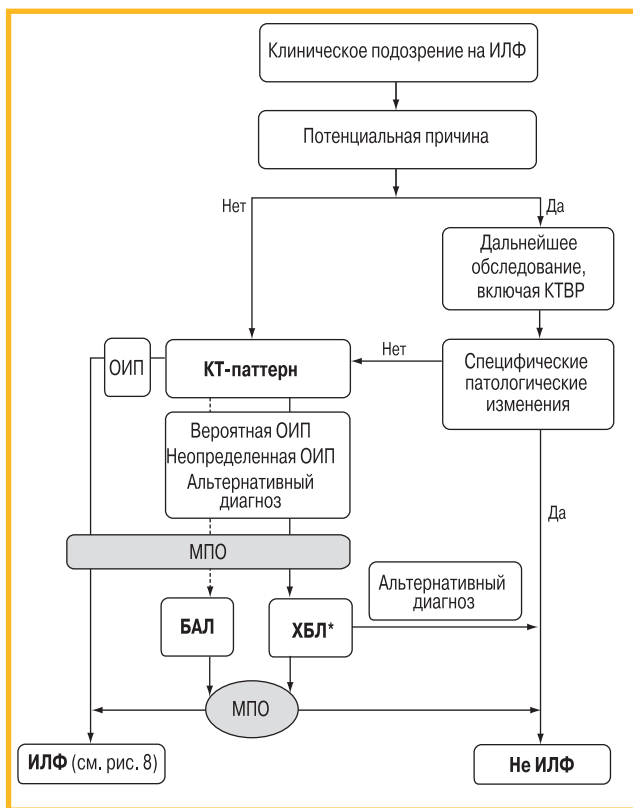


Figure 9. Diagnostic algorithm for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Patients with suspected IPF (i.e., unexplained symptomatic or asymptomatic bilateral pulmonary infiltrates on a chest radiograph or chest computed tomography scan, bibasilar inspiratory crackles, and age older than 60 yr), unexplained dyspnea on exertion, and/or cough with evidence of interstitial lung disease (ILD) should be carefully evaluated for potential and/or identifiable causes of ILD, such as domestic and occupational environmental exposures, connective tissue disease (CTD), or drug toxicity. Middleaged adults (>40 yr and <60 yr), especially patients with risks for familial pulmonary fibrosis, can rarely present with the otherwise same clinical scenario as the typical patient older than 60 years. If a potential cause for ILD is identified, the patient should undergo a thorough evaluation to confirm or exclude other known causes, such as hypersensitivity pneumonitis, CTD, pneumoconiosis, and iatrogenic causes (e.g., drug toxicity, irradiation). If a specific diagnosis is not made or no potential cause for ILD is identified, further evaluation is influenced by the patterns of high-resolution CT (HRCT) images of the chest and supportive clinical findings surfaced in the course of multidisciplinary discussion to ascertain or exclude the diagnosis of IPF. IPF is diagnosed if the appropriate combination of HRCT patterns and histopathological patterns are present

Note: \*, surgical lung biopsy is not indicated in patients at high risk for intra-, peri-, or postoperative complications (e.g., severe hypoxemia at rest and/or severe pulmonary hypertension with a diffusion capacity less than 25% after correction for hematocrit; see Reference [86]). Surgical lung biopsy may be unnecessary in some familial cases. The panel has no recommendation for or against conventional transbronchial biopsy and/or cryobiopsy; however, if performed, histopathology may be sufficient in selected patients (see text of Questions 5 and 6).

Рис. 9. Алгоритм диагностики идиопатического легочного фиброза. При подозрении на идиопатический легочный фиброз (при бессимптомном или клинически значимом двустороннем легочном фиброзе неясной этиологии на рентгенограмме или компьютерной томограмме легких, двусторонней инспираторной крепитации в базальных отделах легких и возрасте больного старше 60 лет) с одышкой неясной этиологии при физической нагрузке / кашле и признаками интерстициального заболевания легких следует тщательно проанализировать потенциальные и / или реальные причины интерстициального заболевания легких, такие как внешнесредовые воздействия на рабочем месте и дома, системные заболевания соединительной ткани или токсическое действие лекарств. Аналогичные клинические симптомы иногда могут появляться также у больных среднего возраста старше 40 и моложе 60 лет, особенно с риском семейного легочного фиброза. Если определена потенциальная причина интерстициального заболевания легких, пациент должен тщательно обследоваться для подтверждения или исключения других известных причин, таких как гиперчувствительный пневмонит, системные заболевания соединительной ткани, пневмокониоз, ятрогенные причины (например, лекарственная токсичность, облучение). Если не удается установить конкретный диагноз или не найдена потенциальная причина интерстициального заболевания легких, дальнейшее обследование зависит от паттерна изменений на компьютерной томограмме легких высокого разрешения и клинических данных, проанализированных при многопрофильном обсуждении для подтверждения или исключения диагноза идиопатический легочный фиброз. Диагноз идиопатический легочный фиброз выставляется при соответствующей комбинации компьютерно-томографического и гистологического паттернов

Примечание: МПО – многопрофильное обсуждение; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ХБЛ – хирургическая биопсия легкого, ИЛФ – идиопатический легочный фиброз, КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; КТ – компьютерная томография; \* – хирургическая биопсия легких не показана больным с высоким риском интра-, пери- или послеоперационных осложнений (например, с тяжелой гипоксемией в покое и / или тяжелой легочной гипертензией при снижении диффузионной способности легких > 25 %<sub>дож.</sub> после коррекции по гематокриту [86]). Хирургическая биопсия легкого не требуется в некоторых случаях семейного фиброза. Эксперты не разработали рекомендации «за» или «против» выполнения обычной трансбронхиальной биопсии и / или криобиопсии легких; тем не менее при их применении гистологическое исследование может быть информативным у отдельных больных (см. Вопросы 5, 6).

керы т. н. «панели ИЗЛ» при первоначальном обследовании больных.

Эксперты Рабочей группы не считают нужным направлять всех больных с впервые выявленным ИЗЛ к ревматологу, а только лиц с соответствующими клиническими симптомами и положительными результатами серологического обследования либо при других проявлениях, нетипичных для ИЛФ (например, женский пол, возраст моложе 60 лет). При многих ИЗЛ, связанных с СЗСТ, поражение легких является первым, доминирующим или единственным симптомом СЗСТ, следовательно, некоторые больные не будут соответствовать стандартным ревматологическим диагностическим критериям. Для характеристики таких больных предложен термин «интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями», однако пока это «рабочее» определение, которое нуждается в валидации [98].

#### Рекомендации:

- **Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии и клиническим подозрением на ИЛФ рекомендуются серологические исследования для исключения СЗСТ как возможной причины ИЛФ (недоказанная рекомендация).**

**Вопрос 3. Необходимо ли больным с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз выполнять цитологический анализ бронхоальвеолярного лаважа?**

**Доказательная база.** При систематическом поиске литературы обнаружены 2 492 источника, однако не найдено ни одного исследования, в котором:

- клинические исходы у больных, которым выполнялся цитологический анализ БАЛ, сравнивались бы с клиническими исходами больных, которым это исследование не выполнялось *или*
- приводились бы контрольные параметры цитологического анализа БАЛ, позволяющие дифференцировать ИЛФ от других ИЗЛ. Поэтому авторы настоящих рекомендаций сосредоточились на поиске исследований, по данным которых сравнивался бы клеточный состав БАЛ при различных ИЗЛ.

Проанализированы 14 полнотекстовых статей, 8 из которых отобраны для дальнейшего анализа [99–106] (табл. E7a, опубликованная онлайн).

В исследованиях с участием пациентов с ИЛФ подсчитывались компоненты БАЛ, включая процентное содержание нейтрофилов [99–104, 106], макрофагов [99–103, 106], лимфоцитов [99–106] и эозинофилов [99, 101–104, 106], а также соотношение CD4 / CD8 [99, 101, 103, 104]. Эти показатели сравнивались с таковыми у больных с другими ИЗЛ, в т. ч. гиперчувствительным пневмонитом [99, 100, 104], саркоидозом [99, 103, 104], идиопатической НСИП [99, 101, 104–106], КОП, ранее именуемая облитерирующим бронхиолитом с организуемой пневмонией [99–101, 104], эозинофильной пневмонией [99], ИЗЛ, связанным с РБ, ИЗЛ [99] и лимфоцитарной интерстициальной пневмонией

(ЛИП) [100]. В большинстве исследований приведены среднее содержание клеток БАЛ, в других – медиана. Поскольку вопрос касался применения цитологического анализа БАЛ для дифференциальной диагностики между ИЛФ и другими ИЗЛ, при использовании стандартного отклонения (MD) экспертами сравнивались показатели клеточного состава БАЛ у больных ИЛФ и другими ИЗЛ:

- относительное содержание нейтрофилов: у здоровых лиц содержится  $\leq 3\%$  нейтрофилов в БАЛ [26]. При ИЛФ среднее содержание нейтрофилов в БАЛ (5,9–22,08 %) выше, чем при гиперчувствительном пневмоните (MD – 4,84 %; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,70–7,98 %), клеточной НСИП (MD – 3,40 %; 95%-ный ДИ – 0,33–6,47 %), эозинофильной пневмонии (MD – 16,79 %; 95%-ный ДИ – 1,96–31,62 %), РБ / ИЗЛ (MD – 11,80 %; 95%-ный ДИ – 9,04–14,56 %) и ЛИП (MD – 7,40 %; 95%-ный ДИ – 3,30–11,50 %) (табл. E7b, опубликованная онлайн). Различий между ИЛФ и фибротической НСИП, КОП или саркоидозом не установлено;
- относительное содержание макрофагов: у здоровых лиц содержится  $> 85\%$  альвеолярных макрофагов в БАЛ [26]. При ИЛФ среднее содержание альвеолярных макрофагов в БАЛ составляет от 49,18 до 83 %, что выше, чем у пациентов с НСИП (MD – 23,07 %; 95%-ный ДИ – 7,55–38,59 %), эозинофильной пневмонией (MD – 26,05 %; 95%-ный ДИ – 8,32–43,78 %) и ЛИП (MD – 36,60 %; 95%-ный ДИ – 29,82–43,38 %) (табл. E7c, опубликованная онлайн). При ИЛФ процентное содержание макрофагов в БАЛ ниже, чем при РБ / ИЗЛ (MD – (–15,50 %); 95%-ный ДИ – (–19,06 %) – (–11,94 %)) и достоверно не отличается от больных с гиперчувствительным пневмонитом, КОП или саркоидозом;
- относительное содержание эозинофилов: у здоровых лиц содержится  $\leq 1\%$  эозинофилов в БАЛ [26]. При ИЛФ среднее содержание эозинофилов БАЛ составляет 2,39–7,5 %, что ниже, чем при эозинофильной пневмонии (MD – (–48,94 %); 95%-ный ДИ – (–62,58) – (–35,30) %) (табл. E7d, опубликованная онлайн). Различий между ИЛФ и НСИП, КОП, саркоидозом, РБ / ИЗЛ и ЛИП не установлено;
- относительное содержание лимфоцитов: у здоровых лиц содержится от 10 до 15 % лимфоцитов в БАЛ [26]. При ИЛФ содержание лимфоцитов в БАЛ составляет 7,2–26,7 %, что ниже, чем при НСИП (MD – (–26,0 %); 95%-ный ДИ – (–33,62) – (–18,38 %)), саркоидозе (MD – (–14,87 %); 95%-ный ДИ – (–25,09) – (–4,65) %), КОП (MD – (–31,43 %); 95%-ный ДИ – ((–38,78) – (–24,08) %) и ЛИП (MD – (–43,20 %); 95%-ный ДИ – (–48,83) – (–37,57) %) (табл. E7e, опубликованная онлайн). Больные ИЛФ имели более высокое процентное содержание лимфоцитов в БАЛ, чем больные с РБ / ИЗЛ (MD – 3,30 %; 95%-ный ДИ – 1,04–5,56 %). Не наблюдалось различий в содержании лимфоцитов в БАЛ при



ИЛФ и при гиперчувствительном пневмоните и эозинофильной пневмонии;

- соотношение CD4 / CD8 лимфоцитов: у здоровых лиц соотношение CD4 / CD8 в БАЛ составляет 0,9–2,5 [26]. При ИЛФ среднее соотношение CD4 / CD8 составляет 1,4–7,2. У больных ИЛФ соотношение CD4 / CD8 в БАЛ ниже, чем при саркоидозе (MD – (–5,49); 95%-ный ДИ – (–8,45) – (–2,53) и выше, чем при НСИП (MD – 0,95; 95%-ный ДИ – 0,43–1,47) (табл. E7f, опубликованная онлайн). Соотношение CD4 / CD8 не отличалось при ИЛФ и гиперчувствительном пневмоните, КОП, эозинофильной пневмонии, РБ / ИЗЛ и ЛИП.

По мнению экспертов Рабочей группы, надежность выявленных различий в клеточном составе БАЛ между ИЛФ и других ИЗЛ была очень низкой в связи с малым числом исследований и численностью больных в каждом исследовании, а также большим разбросом в количестве клеток каждого типа в БАЛ. Кроме того, полученные доказательства были косвенными (вопрос касался больных ИЗЛ неясной этиологии, но во всех исследованиях у всех больных ИЗЛ причина была установлена), что несет риск систематической ошибки отбора в связи с отсутствием последовательного включения больных в исследование и систематической ошибки, связанной с выполнением цитологического анализа в разных лабораториях и получения материала из разных легочных сегментов. Эксперты отмечают, что многие статистически достоверные различия были небольшими и, возможно, клинически незначимыми. **Суммария доказательств.** Процентное содержание некоторых клеток БАЛ существенно различалось (> 10 %) при ИЛФ и при других ИЗЛ (рис. E3, опубликованный онлайн). Процентное содержание эозинофилов при ИЛФ было слегка повышено в сравнении со здоровыми индивидуумами, но значительно ниже, чем у больных эозинофильной пневмонией. Следовательно, больные с выраженным повышением числа эозинофилов более вероятно будут иметь эозинофильную пневмонию, а не ИЛФ. Процентное содержание лимфоцитов и соотношение CD4 / CD8 в БАЛ у больных ИЛФ были несколько выше, чем у здоровых лиц, но значительно ниже, чем при саркоидозе. Следовательно, больные с выраженным увеличением содержания лимфоцитов и соотношения CD4 / CD8 более вероятно болеют саркоидозом, а не ИЛФ.

**Ожидаемые последствия.** Цитологическое исследование БАЛ может помочь отличить ИЛФ от некоторых других ИЗЛ, особенно от эозинофильной пневмонии и саркоидоза.

**Нежелательные последствия.** Хотя ни в каком из исследований не сообщалось об осложнениях при выполнении БАЛ, бронхоскопия является инвазивным методом, требующим времени и усилий и несущим риск осложнений, а также дискомфорт для некоторых пациентов.

**Выводы.** Несмотря на слабую уверенность в полученных результатах, эксперты выражают надежду, что

некоторые различия имеют достаточную для достоверности величину. Описанные различия совпадают с коллективным клиническим опытом экспертов Рабочей группы, насчитывающим тысячи подобных больных. При сопоставлении ожидаемых результатов цитологического анализа БАЛ у больных с КТ-паттерном вероятной ОИП, неопределенной ОИП или паттерном альтернативного диагноза (т. е. подтверждающим или исключающим эозинофильную пневмонию, саркоидоз, инфекцию или злокачественное новообразование) с нежелательными последствиями (т. е. риском осложнений, нагрузкой на больного и медперсонал и затратами) большинство экспертов пришли к заключению, что преимущества цитологического анализа БАЛ перевешивают его недостатки. Несмотря на отдельные возражения, по общему мнению, цитологический анализ БАЛ показан, когда по данным рентгенографии требуется дифференциальная диагностика ИЛФ с эозинофильной пневмонией, саркоидозом или инфекцией. Напротив, альтернативный диагноз редко можно исключить с помощью БАЛ у больных с КТ-паттерном ОИП, у таких больных недостатки этой процедуры перевешивают ее преимущества.

#### Рекомендации:

- **Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии, клиническим подозрением на ИЛФ КТ-паттерном вероятной ОИП, неопределенной ОИП или паттерном альтернативного диагноза эксперты предлагают выполнять цитологический анализ БАЛ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).** Примечание: «за» сильную рекомендацию проголосовал 1 член Рабочей группы, «за» условную рекомендацию – 19; «против» условной рекомендации – 4, «против» сильной рекомендации – 0 голосов. Согласие между экспертами было наибольшим для ситуаций, когда дифференциальный диагноз по КТ-паттерну включал эозинофильную пневмонию, КОП, саркоидоз или инфекцию.
- **Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии, клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттерном ОИП эксперты предлагают НЕ выполнять цитологический анализ БАЛ (условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств).** Примечание: «за» сильную рекомендацию не проголосовал никто, «за» условную рекомендацию проголосовали 3 члена Рабочей группы; «против» условной рекомендации – 20, «против» сильной рекомендации – 1.

**Вопрос 4. Необходимо ли пациентам с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз выполнять хирургическую биопсию легкого для подтверждения морфологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии?**

**Доказательная база.** По результатам систематического поиска литературы выявлено 945 источников, посвященных этой проблеме, но не найдено ни

одного исследования, в котором клинические исходы у больных, которым выполнена ХБЛ, сравнивались бы с клиническими исходами у лиц, которым эта процедура не выполнялась. Вследствие этого эксперты отобрали исследования, в которых оценивалась диагностическая информативность ХБЛ с помощью многопрофильного обсуждения как способа принятия окончательного диагностического решения. Выполнен обзор 54 полнотекстовых статей, 26 из них отобраны для анализа [107–132] (табл. Е8, опубликованная онлайн). Во все исследования были включены больные ИЗЛ неясной этиологии и не исключены лица с КТ-паттерном ОИП.

При объединении результатов 11 исследований (невзвешенных) получено, что при ХБЛ обеспечивался адекватный объем материала у всех 918 (100 %) больных (95%-ный ДИ – 99–100 %), хотя эксперты осознавали, что в клинической практике это не всегда так. Доля биоптатов, по результатам анализа которых поставлен конкретный диагноз (диагностическая информативность), была высокой – 2 338 (88,2 %) из 2 651 в 26 исследованиях (95%-ный ДИ – 86,9–89,4 %) при небольшом числе случаев, признанных неклассифицируемыми – 313 (11,8 %) из 2 651 в 26 исследованиях (95%-ный ДИ – 10,6–13,1 %). Среди окончательных диагнозов приблизительно 1/3 приходилась на ИЛФ – 752 (31,9 %) случая из 2 360 в 24 исследованиях (95%-ный ДИ – 30,0–33,8 %), при этом многие другие ИЗЛ имели потенциально курабельную этиологию, среди которых отмечены инфекции, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит, эозинофильная пневмония, лимфангиолейомиоматоз, КОП и васкулит.

Общая смертность была низкой – 79 (3,5 %) больных из 2 268 в 23 исследованиях (95%-ный ДИ – 2,8–4,3 %), но некоторые из летальных исходов были с высокой вероятностью обусловлены самим заболеванием, поскольку летальность, связанная с ХБЛ, была низкой – 7 (1,7 %) больных из 410 в 6 исследованиях (95%-ный ДИ – 0,8–3,5 %). Во многих сериях наблюдений сообщалось об отсутствии летальности. Это позволяет предположить, что низкая летальность, связанная с ХБЛ, возможно, зависит от особенностей медицинского учреждения, например, от отбора больных. Среди других осложнений наблюдались обострения – 116 (6,1 %) случаев из 1 891 в 15 исследованиях (95%-ный ДИ – 5,1–7,3 %), кровотечения – 6 (0,8 %) больных из 756 в 7 исследованиях (95%-ный ДИ – 0,4–1,7 %), тяжелые кровотечения – 1 (0,2 %) пациент из 461 в 4 исследованиях (95%-ный ДИ – 0,04–1,2 %), длительная утечка воздуха – 90 (5,9 %) больных из 1 527 в 13 исследованиях (95%-ный ДИ – 4,8–7,2 %), респираторные инфекции – 32 (6,5 %) случая из 496 в 9 исследованиях (95%-ный ДИ – 4,6–9,0 %), нейропатическая боль – 3 (4,5 %) пациента из 66 в 1 исследовании (95%-ный ДИ – 1,6–12,5 %) и длительное заживление ран – 14 (3,3 %) больных из 430 в 4 исследованиях (95%-ный ДИ – 2,0–5,4 %).

По мнению экспертов Рабочей группы, надежность выявленного влияния ХБЛ на значимые для

больного исходы была очень низкой из-за дизайна исследований, нестабильной величины эффекта, риска систематических ошибок, связанных с отбором больных и отсутствием последовательного включения их в исследования.

**Суммария доказательств.** Лечение ИЛФ в предыдущей версии клинических рекомендаций оценивалось по снижению годичной летальности с 8 до 5,5 % и повышению вероятности замедления прогрессирования болезни с 60,1 до 68 % [133]. Эти критерии в сочетании с описанными позволяют предположить, что на каждую 1 000 выполненных ХБЛ будет получено 1 000 качественных гистологических препаратов, диагноз будет установлен в 882 случаях и у 319 пациентов будет диагностирован ИЛФ. Допуская, что все больные получают терапию, на каждые 1 000 больных, которым выполнена ХБЛ, 1-годовая летальность снизится с 26 до 18 случаев, прогрессирование заболевания замедлится у 217 вместо 192 больных. Кроме того, у многих пациентов будет установлена альтернативная причина ИЗЛ с возможностью эффективного лечения. Тем не менее 17 больных погибнут в результате осложнений ХБЛ, у 61 пациента разовьется периоперационное обострение, а у 65 присоединится периоперационная респираторная инфекция.

**Ожидаемые последствия.** ХБЛ позволяет получить качественный гистологический материал в 100 % (95%-ный ДИ – 99–100 %) случаев, из которых окончательный диагноз может быть поставлен в 89 % (95%-ный ДИ – 88–90 %). Потенциально эффективная терапия возможна примерно для 30 % больных, которым будет поставлен диагноз ИЛФ, а также для многих других больных, которым будет установлен альтернативный диагноз.

**Нежелательные последствия.** ХБЛ может иметь осложнения, наиболее важным из которых является интраоперационная летальность – 1,7 % (95%-ный ДИ – 0,8–3,5 %), а наиболее распространенным – респираторная инфекция – 6,5 % (95%-ный ДИ – 4,6–9,0 %). К остальным осложнениям относятся обострения, кровотечения, длительная утечка воздуха, нейропатическая боль и длительное заживление раны (наибольшая распространенность составляет 6 %).

**Выводы.** При сопоставлении ожидаемых результатов ХБЛ с нежелательными последствиями эксперты пришли к заключению, что для большинства больных с впервые выявленным ИЗЛ неуточненной этиологии и КТ-паттерном вероятной ОИП, неопределенной ОИП или паттерном альтернативного диагноза преимущества ХБЛ перевешивают его недостатки. Это заключение было подкреплено мнением экспертов о том, что установление точного диагноза дает дополнительные преимущества, например более точную оценку прогноза, отсутствие необходимости в дальнейших диагностических процедурах и позволяет начать специфическую терапию. Однако при этом остается слабая уверенность экспертов в оценке значения ХБЛ. Экспертами Рабочей группы подчеркивается, что решение о выполнении

ХБЛ должно приниматься опытными клиницистами при многопрофильном обсуждении.

Противоположный эффект возможен для больных с КТ-паттерном ОИП. Эксперты уверены, что в случаях недостатка ХБЛ перевесит ее преимущества, поскольку вероятность установления конкретной причины заболевания у больных ОИП низка. Таким образом, ХБЛ лучше использовать для подтверждения диагноза в других случаях, поскольку по мнению экспертов, преимущества метода не перевешивают риска осложнений.

#### Рекомендации:

- **Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии, клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттерном вероятной ОИП, неопределенной ОИП или паттерном альтернативного диагноза эксперты предлагают выполнить ХБЛ (условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств).** Примечание: «за» сильную рекомендацию не проголосовал никто из членов Рабочей группы, «за» условную рекомендацию проголосовали 17; «против» условной рекомендации — 4, «против» сильной рекомендации — 0.
- **Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии, с клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттерном ОИП эксперты предлагают НЕ выполнять ХБЛ (настоятельная рекомендация, очень низкий уровень доказательств).** Примечание: «за» сильную рекомендацию не проголосовал никто из членов Рабочей группы, «за» условную рекомендацию проголосовали 2, «против» условной рекомендации — 1, «против» сильной рекомендации — 18 экспертов.

**Вопрос 5. Является ли трансбронхиальная биопсия легкого оправданной альтернативой хирургической биопсии легкого для подтверждения морфологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии у больных с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз?**

**Доказательная база.** По результатам систематического поиска литературы выявлено 945 публикаций, но не обнаружено исследований, при проведении которых сравнивались бы клинические исходы у больных, которым выполнена трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ), с клиническими исходами в случаях, когда указанная процедура не выполнялась. Вследствие этого экспертами отобраны исследования, по данным которых оценивалась диагностическая информативность ТББЛ с помощью многопрофильного обсуждения как способа принятия окончательного диагностического решения. Выполнен обзор 16 полнотекстовых статей, 7 из которых отобраны для анализа [132, 134–139] (табл. Е9, опубликованная онлайн). В исследования были включены больные ИЗЛ неясной этиологии и не исключены лица с КТ-паттерном ОИП.

При объединении результатов исследований (невзвешенных) показано, что адекватный гистоло-

гический материал получен с помощью ТББЛ приблизительно в  $\frac{3}{4}$  всех случаев — 640 (77,6 %) из 825 больных в 5 исследованиях (95%-ный ДИ — 74,6–80,3 %). Несмотря на адекватное качество гистологических образцов, точный диагноз был поставлен примерно в половине случаев — 409 (43,1 %) больным из 948 в 7 исследованиях (95%-ный ДИ — 40,0–46,3 %), чуть больше половины случаев признаны неклассифицируемыми — 539 (56,9 %) из 948 в 7 исследованиях (95%-ный ДИ — 53,7–60,0 %). Из всех выполненных ТББЛ только в  $\frac{1}{3}$  случаев — 409 (36,1 %) из 1 133 в 7 исследованиях (95%-ный ДИ — 33,4–38,9 %) поставлен конкретный диагноз (т. е. ТББЛ были диагностически информативными), однако следует отметить некоторую неуверенность в том, что поставленные диагнозы были действительно правильными, поскольку небольшие объемы гистологических препаратов влекут риск ошибок — снижается возможность выявления рассеянных морфологических изменений, таких как гранулемы. Не описано случаев летальных исходов, связанных с ТББЛ — 0 (0 %) из 49 больных в 1 исследовании (95%-ный ДИ — 0–7,3 %), но были другие осложнения, в т. ч. пневмоторакс — 5 (10,2 %) больных из 49 в 1 исследовании (95%-ный ДИ — 4,4–21,8 %) и длительная утечка воздуха — 3 (6,1 %) из 49 пациента в 1 исследовании (95%-ный ДИ — 2,1–16,5 %).

По мнению экспертов Рабочей группы, надежность выявленного влияния ТББЛ на значимые для больного исходы была очень низкой, поскольку ТББЛ не сравнивалась с ХБЛ в одной и той же популяции, величина эффекта была нестабильной, только в 1 исследовании сообщалось об осложнениях с небольшой частотой, а отсутствие последовательного включения больных в исследование сопряжено с риском систематических ошибок.

**Суммация доказательств.** На каждые 1 000 выполненных ТББЛ будут получены 780 качественных гистологических образцов и установлено 360 диагнозов (т. е. без ХБЛ). У остальных 640 больных диагноз после ТББЛ не будет установлен и многим из них придется выполнять ХБЛ. Никто из пациентов не умрет, но в 102 случаях ТББЛ осложнится пневмотораксом, при этом в 61 случае будет наблюдаться длительная утечка воздуха.

**Ожидаемые последствия.** ТББЛ позволяет получить качественный гистологический материал у 77,6 % больных (95%-ный ДИ — 74,6–80,3 %), среди которых в 36,1 % случаев (95%-ный ДИ — 33,4–38,9 %) будет поставлен окончательный диагноз и удастся избежать ХБЛ.

**Нежелательные последствия.** Приблизительно 64 % (95%-ный ДИ — 61–67 %) пациентов после ТББЛ диагноз по-прежнему не будет установлен.

**Выводы.** Эксперты Рабочей группы считают, что основным недостатком исследований по части доказательств является то, что по КТ-паттернам больные не были стратифицированы. Доказано, что установление этиологии ИЗЛ (например, саркоидоза) при ТББЛ наиболее вероятно у больных с КТ-паттерном



вероятной ОИП, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза, в отличие от больных с КТ-паттерном ОИП. Таким образом, если бы больные были стратифицированы по КТ-паттернам, то среди больных с паттернами вероятной, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза диагностическая информативность ТББЛ и число случаев, в которых не требуется ХБЛ, могли бы быть значительно выше, а среди больных с КТ-паттерном ОИП — ниже.

Не достигнуто единого мнения о том, перевесил ли факт отсутствия необходимости в ХБЛ у 360 пациентов другой факт, — что после ТББЛ диагноз не был поставлен у 640 больных, которые должны были подвергнуться повторному диагностическому вмешательству. В результате не достигнуто соглашение о том, следует ли больным с КТ-паттернами вероятной ОИП, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза выполнять ТББЛ в рутинной практике. Экспертами не разработаны рекомендации «за» или «против» ТББЛ в качестве альтернативы ХБЛ. Иными словами, до тех пор, пока не появятся дополнительные доказательства, вопрос о выполнении ТББЛ следует решать индивидуально. Эксперты были единогласны в том, что ТББЛ не следует выполнять больным с КТ-паттерном ОИП, поскольку вероятность выявления другой природы ИЗЛ, помимо ОИП, мала и не перевешивает риска осложнений у таких больных.

В настоящее время разрабатывается методика компьютерного анализа молекулярных маркеров для постановки молекулярного диагноза ОИП в гистологических препаратах, полученных с помощью ТББЛ, однако метод пока недоступен в рутинной клинической практике. Эксперты Рабочей группы признают перспективность последних исследований, посвященных молекулярным диагностическим методам с компьютерным анализом трансбронхиальных биоптатов [140, 141]. Вместе с тем нужны дальнейшие исследования для валидации этого подхода. При накоплении доказательной базы эта рекомендация будет пересмотрена.

#### **Рекомендации:**

- Для больных с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии с клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттернами вероятной, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза экспертами Рабочей группы не разработаны никакие рекомендации «за» или «против» применения ТББЛ. Примечание: «за» сильную рекомендацию не проголосовал никто из членов Рабочей группы, «за» условную рекомендацию проголосовали 10 экспертов; «против» условной рекомендации — 12, «против» сильной рекомендации — 2.
- Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии с клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттерном ОИП эксперты рекомендуют **НЕ выполнять ТББЛ** (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Примечание: «за» сильную и условную рекомендации не проголосовал никто из членов Рабочей группы, «против» условной рекомендации проголо-

совали 6 экспертов, «против» сильной рекомендации — 18.

**Вопрос 6. Является ли трансбронхиальная криобиопсия легкого обоснованной альтернативой хирургической биопсии легкого для уточнения морфологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии у пациентов с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз?**

**Доказательная база.** По результатам систематического поиска литературы выявлено 945 публикаций, но не обнаружено исследований, в которых сравнивались бы клинические исходы у больных, которым выполнена КБЛ, с таковыми у лиц, которым эта процедура не выполнялась. Вследствие этого экспертами отобраны исследования, в которых оценивалась диагностическая информативность КБЛ с помощью многопрофильного обсуждения как способа принятия окончательного диагностического решения. Выполнен обзор 25 полнотекстовых статей, из них 13 были отобраны для анализа [130, 131, 136, 139–150] (табл. Е10, опубликованная онлайн). Во все исследования были включены пациенты с ИЗЛ неясной этиологии; больные с КТ-паттерном ОИП не исключались.

При объединении результатов исследований (невзвешенных) показано, что адекватный гистологический материал получен с помощью КБЛ в подавляющем большинстве случаев — у 720 (96 %) больных из 749 в 10 исследованиях (95%-ный ДИ — 94–97 %). Среди лиц с качественными гистологическими препаратами точный диагноз был поставлен в 692 (83 %) случаях из 833 в 13 исследованиях (95%-ный ДИ — 80–85 %), а остальные — 141 (17 %) из 833 в 13 исследованиях — признаны неклассифицируемыми (95%-ный ДИ — 15–20 %). В большинстве случаев выполненных КБЛ поставлен точный диагноз — у 692 (80 %) пациентов из 862 в 13 исследованиях (95%-ный ДИ — 77–83 %).

Общая смертность была низкой — 15 (2,7 %) случаев из 597 в 7 исследованиях (95%-ный ДИ — 1,7–4,3 %), однако некоторые летальные исходы наиболее вероятно были обусловлены заболеванием, поскольку летальность, связанная с КБЛ, была еще ниже — 1 (0,2 %) случай из 427 в 3 исследованиях (95%-ный ДИ — 0,04–1,3 %). Другие осложнения включали обострения — у 1 (1,2 %) пациента из 82 в 3 исследованиях (95%-ный ДИ — 0,2–6,6 %), кровотечения — у 28 (5,2 %) из 541 в 6 исследованиях (95%-ный ДИ — 3,6–7,4 %), тяжелые кровотечения — у 5 (0,7 %) из 674 в 8 исследованиях (95%-ный ДИ — 0,3–1,7 %), длительная утечка воздуха — у 47 (13,4 %) из 352 в 2 исследованиях (95%-ный ДИ — 10,2–17,3 %) и респираторные инфекции — у 3 (0,7 %) из 409 в 3 исследованиях (95%-ный ДИ — 0,2–2,1 %).

По мнению экспертов Рабочей группы, надежность выявленного влияния КБЛ на значимые для больного исходы была очень низкой, поскольку КБЛ не сравнивалась с ХБЛ в одной и той же популя-

ции больных, величина эффекта была нестабильной, частота осложнений была низкой и присутствовал риск систематической ошибки отбора в связи с отсутствием последовательного включения больных в исследование.

**Суммация доказательств.** На каждые 1 000 выполненных КБЛ получено 950 качественных гистологических препаратов, что позволило установить 790 диагнозов (без ХБЛ). Это означает, что у 210 пациентов после КБЛ диагноз по-прежнему не будет установлен и многим из них придется выполнять ХБЛ. В результате 2 больных умрут, а 12 перенесут обострение ИЗЛ.

**Ожидаемые последствия.** КБЛ позволяет получить качественные гистологические образцы у 96 % больных (95%-ный ДИ – 94–97 %), из которых у 80 % будет установлен точный диагноз без ХБЛ (95%-ный ДИ – 77–83 %). КБЛ по сравнению с ХБЛ реже сопровождается респираторными инфекциями и тенденцией к более низкой летальности, связанной с этой процедурой.

**Нежелательные последствия.** КБЛ не позволит установить точный диагноз примерно у 20 % пациентов (95%-ный ДИ – 17–23 %). В отличие от ХБЛ, КБЛ чаще сопровождается кровотечением или длительной утечкой воздуха.

**Выводы.** Несмотря на оптимизм экспертов в отношении ожидаемых последствий КБЛ, недостатками ее являются отсутствие стандартизации и большой разброс опубликованных данных о побочных эффектах [151–153]. Экспертами затронуто много вопросов, нуждающихся в прояснении, прежде чем КБЛ будет рекомендована к широкому практическому применению, а именно: *Сколько фрагментов легочной ткани необходимо для повышения диагностической информативности при минимизации осложнений? Из какого участка легкого следует брать биопсию с учетом микроанатомии легкого и пораженной легочной ткани? В течение какого времени следует охлаждать зонд?*

Эксперты пришли к выводу, что КБЛ целесообразна в медицинских центрах с соответствующим опытом и для специалистов с опытом безопасного выполнения этой процедуры у больных с КТ-паттернами вероятной, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза. Вместе с тем эксперты настоятельно рекомендуют, чтобы такими специалистами были разработаны стандарты КБЛ для достижения оптимального баланса между диагностической информативностью и осложнениями. В медицинских учреждениях, где КБЛ пока не применяется, необходимо дождаться ее стандартизации, прежде чем внедрять в клиническую практику. По мнению экспертов, у больных с КТ-паттерном ОИП, недостатки КБЛ перевешивают ее преимущества. Поскольку вероятность установления конкретной причины заболевания у больных с ОИП низка, криобиопсию лучше использовать для подтверждения диагноза в других случаях, поскольку по мнению экспертов, преимущества метода не перевешивают риска осложнений.

#### Рекомендации:

- Для больных с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии с клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттернами вероятной, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза экспертами Рабочей группы не разработано никаких рекомендаций «за» или «против» применения КБЛ. Примечание: «за» сильную рекомендацию проголосовал 1 член Рабочей группы, «за» условную рекомендацию проголосовали 10 экспертов; «против» условной рекомендации – 8, «против» сильной рекомендации – 3.
- Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии с клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттерном ОИП эксперты рекомендуют **НЕ выполнять КБЛ** (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Примечание: «за» сильную рекомендацию не проголосовал никто из членов Рабочей группы, «за» условную рекомендацию проголосовали 2 эксперта; «против» условной рекомендации проголосовал 1 эксперт, «против» сильной рекомендации – 19.

#### Вопрос 7. Необходимо ли многопрофильное обсуждение больных с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз?

**Доказательная база.** По результатам систематического поиска литературы обнаружены 189 публикаций, но не найдены исследования, в которых:

- сравнивались бы клинические исходы у больных, у которых диагноз был бы установлен одним врачом либо группой врачей одной специальности (однопрофильная диагностика), с лицами, для которых проводилось многопрофильное обсуждение;
- приводились бы тестовые характеристики однопрофильной диагностики при использовании многопрофильного обсуждения в качестве эталона.

В связи с этим эксперты пытались найти публикации, в которых оценивалась степень совпадения результатов одно- и многопрофильной диагностики. Выполнен обзор 17 полнотекстовых статей, из которых 5 были отобраны для анализа [88, 154–156] (табл. Е11, опубликованная онлайн). По данным многочисленных исследований совпадение мнений отдельных экспертов оценивалось, но эти результаты не вошли в анализ, потому что при этом не сравнивались данные непосредственно одно- и многопрофильной диагностики.

В исследование [88] были включены пациенты с однопрофильным диагнозом ИЛФ, в исследования [154–157] были включены лица с однопрофильными диагнозами различных форм ИЗЛ, в т. ч. ИЛФ. В этих исследованиях использовалось многопрофильное обсуждение с последующим сопоставлением одно- и многопрофильных диагнозов. В исследованиях [88, 154, 155] однопрофильный диагноз выставлялся одним пульмонологом, в ис-

следовании [156] — либо пульмонологом, либо терапевтами; в исследовании [157] однопрофильный диагноз выставлялся группой морфологов. Многопрофильный диагноз выставлялся в исследованиях [88, 154, 156] пульмонологом, рентгенологом и морфологом; в исследовании [88] — рентгенологом и морфологом, в исследовании [157] — пульмонологом и морфологом.

Медиана согласия между одно- и многопрофильным обсуждением составила 70 (47–87) %. При использовании показателя каппа Коэна ( $\kappa$ ) степень согласия была умеренной ( $\kappa = 0,331$ ; 95%-ный ДИ — 0,269–0,392).

По мнению экспертов, надежность оценки согласия была очень низкой; при риске систематических ошибок, связанных с включением в исследования больных без истинной диагностической неясности, отсутствием последовательного включения больных в исследование, малым размером выборок в исследовании и возможной косвенностью доказательств (проводился поиск доказательств для лиц с подозрением на ИЛФ, но в исследованиях это не упоминалось) уровень этой надежности еще больше снижался.

**Суммация доказательств.** На каждую 1 000 больных с поставленным диагнозом одно- и многопрофильные диагнозы совпадут в 700 случаях и будут различаться у 300 пациентов. Если принять многопрофильное обсуждение за эталонный стандарт, то  $\geq 300$  больным терапия будет назначена неправильно, с опозданием или будут проведены ненужные диагностические исследования.

**Ожидаемые последствия.** Однопрофильная диагностика более эффективна, учитывая большее время и усилия, необходимые для получения мнения коллег при многопрофильном обсуждении.

**Нежелательные последствия.** Если принимать многопрофильное обсуждение за эталон диагностики, то однопрофильный диагноз будет совпадать с ним реже (медиана — 70 (47–87) %).

**Выводы.** Эксперты Рабочей группы пришли к соглашению о предпочтительности многопрофильного обсуждения, поскольку согласно полученным расчетам, 300 больных могут получать неправильное или отсроченное лечение или ненужные диагностические процедуры, а данный результат является неприемлемым. Эксперты считают, что преимущества многопрофильного обсуждения максимальны для больных с КТ-паттернами вероятной, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза, либо при несоответствии клинических, рентгенологических и гистологических данных. Содержание многопрофильной диагностики вызвало бурную дискуссию. Пока не проведены дальнейшие исследования по усовершенствованию многопрофильного обсуждения, экспертами принято решение, что многопрофильное обсуждение должно заключаться во взаимодействии между пульмонологом (а в отдельных случаях ревматологом), рентгенологом и морфологом. Характер такого взаимодействия определяется клиницистами и может осуществляться при личном общении либо

по телефону, интернету / электронной почте, при обмене сканированными, распечатанными или переданными по факсу заключениями. При расхождении в интерпретации формальных клинических данных экспертами других специальностей предпочтительно личное или голосовое общение.

#### **Рекомендации:**

- Для больных с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии с клиническим подозрением на ИЛФ эксперты предлагают многопрофильное обсуждение диагноза (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Примечание: «за» сильную рекомендацию не проголосовал никто из членов Рабочей группы, «за» условную рекомендацию проголосовали 23 эксперта; «против» условной и «против» сильной рекомендаций не проголосовал никто из экспертов.

**Вопрос 8. Необходимо ли больным с впервые выявленным выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз исследовать сывороточные биомаркеры (матричная металлопротеиназа (ММП-7), сурфактантный протеин D (SPD), хемокиновый лиганд-18 (CCL-18), высокомолекулярный гликопротеин Кребс фон ден Лунген-6 (KL-6)) с диагностической целью?**

**Доказательная база.** По результатам систематического поиска литературы выявлено 429 публикаций, однако не обнаружено исследований, в которых сравнивались бы клинические исходы у больных, у которых исследовались специфические сывороточные биомаркеры, с клиническими исходами у лиц, у которых таковые не исследовались. В обзор исследований по диагностической точности биомаркеров включены всего 4 специфических сывороточных биомаркера.

**Матричная металлопротеиназа-7 (ММП-7).** Экспертами отобраны исследования, в которых оценивалась диагностическая точность ММП-7 для дифференциальной диагностики ИЛФ и других ИЗЛ. Проанализировано 12 полнотекстовых статей, выбрано 2 исследования [158, 159]. В одном исследовании оценивалась способность сывороточной ММП-7 дифференцировать ИЛФ с гетерогенной группой альтернативных ИЗЛ [158], в другом исследовалась способность сывороточной ММП-7 дифференцировать ИЛФ от саркоидоза, идиопатической НСИП, гиперчувствительного пневмонита, СЗСТ / ИЗЛ и лекарственно-индуцированных ИЗЛ [159]. Уровень сывороточной ММП-7 отличался при ИЛФ и других ИЗЛ с медианой чувствительности, специфичности, точности и диагностическим отношением шансов — 71,7 (71–72,3); 64,4 (63–66,3); 68,4 (68,3–68,5) и 4,7 (4,2–5,1) % соответственно (табл. E12a, опубликованная онлайн).

**Сурфактантный протеин D (SPD).** Отобраны исследования, в которых оценивалась диагностическая точность SPD при дифференциальном диагнозе ИЛФ и других ИЗЛ. Проанализировано 12 полнотекстовых статей, выбрано одно исследование [158], в кото-



ром анализировалась способность сывороточного SPD дифференцировать ИЛФ с гетерогенной группой альтернативных ИЗЛ. Уровень сывороточного SPD отличался при ИЛФ и других ИЗЛ с чувствительностью, специфичностью, точностью и отношением шансов 70,0; 65,0; 68,5 и 3,1 % соответственно (табл. E12b, опубликованная онлайн).

**Хемокиновый лиганд-18 (CCL-18).** Проведен поиск статей, посвященных диагностической точности CCL-18 при дифференциальном диагнозе ИЛФ и других ИЗЛ. Проанализировано 6 полнотекстовых статей, не отобрано ни одного исследования.

**Высокомолекулярный гликопротеин Кребс фон ден Лунген-6 (KL-6).** Проведен поиск статей, посвященных диагностической точности KL-6 при дифференциальном диагнозе ИЛФ и других ИЗЛ. Проанализировано 55 полнотекстовых статей, не отобрано ни одного исследования.

По мнению экспертов Рабочей группы, надежность представленных оценок очень низка; риск систематических ошибок, связанных с отсутствием должных значений, указаний в публикациях о том, отмечена ли у включенных в исследование пациентов истинная неопределенность в диагнозе, а также при отсутствии последовательного включения больных в исследование, еще больше снижал эту надежность. Кроме того, исследования являлись малоразмерными и ни одно из них не было выполнено с использованием стандартов качественных лабораторных исследований (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*).

**Суммация доказательств.** Если предположить, что 30 % пациентов с ИЗЛ страдают ИЛФ, то на каждую 1 000 пациентов, которым измерена сывороточная MMP-7 для дифференциальной диагностики ИЛФ и других ИЗЛ, в 672 случаях будет получен истинно положительный или истинно отрицательный результат. Вместе с тем у 338 больных будет получен ложный результат, что теоретически приведет к неадекватной терапии, отсроченному лечению или ненужным дополнительным диагностическим процедурам. Аналогичным образом на каждую 1 000 больных, у которых будет измерен сывороточный SPD для дифференциальной диагностики ИЛФ и других ИЗЛ, в 665 случаях будет получен истинно положительный или истинно отрицательный результат, тогда как в 335 случаях будет получен ложный результат, что теоретически приведет к неадекватной терапии, отсроченному лечению или ненужным дополнительным диагностическим процедурам.

**Ожидаемые последствия.** Более чем у 50 % больных ИЗЛ сывороточные MMP-7 или SPD позволят правильно дифференцировать ИЛФ от других ИЗЛ. Материал для исследования этих маркеров легко получить, осложнения редки.

**Нежелательные последствия.** Более чем 1/3 результатов будет некорректной, что приведет к неправильному лечению, отсроченному лечению или ненужным дополнительным диагностическим процедурам. Все эти последствия могут сопровождаться осложнениями. Кроме того, исследование данных биомаркеров

является дорогостоящим и доступно не во всех медицинских учреждениях.

**Выводы.** В настоящее время экспертами Рабочей группы отклонено измерение сывороточных биомаркеров как способ дифференциальной диагностики ИЛФ и других ИЗЛ из-за высокой частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

**Рекомендации:**

- Для больных с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии и клиническим подозрением на ИЛФ эксперты рекомендуют **НЕ измерять сывороточные биомаркеры MMP-7, SPD, CCL-18 и KL-6** для дифференциальной диагностики ИЛФ и других ИЗЛ (*сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств*). Примечание: «за» сильную и условную рекомендации не проголосовал никто из членов Рабочей группы; «против» условной рекомендации проголосовали 6, «против» сильной рекомендаций — 15 экспертов.

### Будущие направления и вопросы для изучения

Экспертами Рабочей группы осознана настоятельная необходимость обновления и валидации диагностических подходов при ИЗЛ. Эта потребность может быть примерно разделена на изучение роли клинических наблюдений, КТВР, бронхоскопии, морфологии и биомаркеров.

### Клинические наблюдения

Как следует организовать наблюдение за течением болезни в рамках диагностического алгоритма ИЛФ? Следует ли рассматривать скрининг сопутствующих заболеваний как часть диагностики, важной для оценки прогноза? В какой степени наблюдение за прогрессированием болезни подтверждает первоначальный диагноз ИЛФ у пациентов с подозрением на ИЛФ и паттерном вероятной ОИП по данным КТВР? Влияет ли терапия на результаты наблюдения и их диагностическое значение? У каких больных заключение по КТ-паттерну вероятной ОИП может быть достаточным для постановки диагноза ИЛФ без морфологического подтверждения? Выжидательное наблюдение за течением болезни с целью постановки диагноза ИЛФ предполагает, что у большинства больных болезнь будет прогрессировать с течением времени. Более того, прием потенциально эффективных лекарственных препаратов для лечения ИЛФ до того, как болезнь по мере прогрессирования достигнет определенной фазы, не позволяет начинать эффективное лечение в ранние сроки. Необходимы новые исследования для изучения этих и других клинических ситуаций.

### Компьютерная томография высокого разрешения

Каково диагностическое значение выраженности и локализации тракционных бронхоэктазов, в т. ч. центральных бронхоэктазов и периферических бронхиолоэктазов у больных с подозрением на ИЛФ, но отсутствием «сотового легкого» по данным КТВР? Может ли наличие мозаичного снижения прозрачности

ности легочной ткани дифференцировать хронический гиперчувствительный пневмонит и ИЛФ у больных с фиброзирующей интерстициальной пневмонией? Каким образом можно количественно охарактеризовать мозаичное снижение прозрачности легочной ткани? Насколько информативна стандартизированная количественная оценка мозаичного снижения прозрачности легочной ткани при дифференциальном диагнозе паттерна ОИП, выявляемого у больных ИЛФ, и ОИП-подобных паттернов у больных с хроническим гиперчувствительным пневмонитом? Возможно ли качественно или количественно охарактеризовать «матовое стекло» в соответствии с вероятностью ИЛФ с помощью субъективных или автоматизированных методов? Влияет ли краниокаудальное распределение патологических изменений в легочной ткани на вероятность диагноза ИЛФ? Каким образом качество и количество клинической информации (например, возраст, сопутствующие заболевания, воздействия) влияет на интерпретацию КТВР?

#### **Бронхоальвеолярный лаваж и бронхоскопическая трансбронхиальная биопсия легких**

Как часто клеточный анализ БАЛ, морфологическое исследование и / или автоматизированный молекулярный анализ трансбронхиальных биоптатов [140, 141] дополняет клиническую информацию? Этот вопрос может означать возможность многопрофильной диагностики с бронхологической информацией или без таковой до выполнения ХБЛ. Результатом должно стать согласие в диагнозе между клиницистами, повышение частоты точных диагнозов, соответствие клинического диагноза результатам ХБЛ, решению о видах лечения и дальнейшему течению заболевания.

#### **Криобиопсия легких**

Специалисты, занимающиеся КБЛ, должны разработать стандартизованную процедуру КБЛ, при которой оптимально сочеталась бы диагностическая информативность с минимальным риском осложнений.

#### **Морфология**

Как часто ХБЛ влияет на диагноз у больных с разными КТ-паттернами, в т. ч. паттерном ОИП? Какое влияние оказывает ХБЛ на легочную функцию или клинические показатели в определенные моменты после выполнения биопсии? ТББЛ и КБЛ могут изучаться в исследованиях сходного дизайна.

#### **Эмпирическая терапия**

Для лучшего понимания течения ИЛФ у больных с диагнозом «возможный ИЛФ», получавших антифибротическую терапию без выполнения ХБЛ, необходимы дальнейшие исследования.

#### **Генетические маркеры и консультирование**

Является ли ИЛФ истинно наследственным заболеванием? Какие генетические маркеры присутствуют у больных с семейным ИЛФ или семейной интер-

стициальной пневмонией, у которых по данным современных генетических исследований не могут быть выявлены известные генетические маркеры или мутации в генах? Какова связь мутаций или патологических генетических маркеров с эндогенными микровоздействиями (например, микроаспирацией, легочным микробиомом, патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом) либо экзогенными воздействиями (экогенетическими факторами)? Поскольку ИЛФ – болезнь преимущественно старшего возраста, нужны ли генетические консультации для всех больных с ИЛФ? Хотя генетические вариации частично объясняют появление спорадического ИЛФ или семейных форм ИЗЛ (семейного ИЛФ, семейной интерстициальной пневмонии), необходимо установить клиническое значение этих генетических вариантов.

#### **Другие биомаркеры**

При помощи каких методов лучше исключаются СЗСТ и хронический гиперчувствительный пневмонит? Имеют ли значение специфические сывороточные антитела для исключения хронического гиперчувствительного пневмонита или в качестве стимула для более детального сбора анамнеза воздействий? Необходимы исследования диагностики молекулярно-генетических биомаркеров для:

- оценки диагностической точности существующих молекулярно-генетических биомаркеров;
- применения автоматизированного анализа для диагностики ОИП;
- внедрения молекулярно-генетических маркеров в современные диагностические алгоритмы при многопрофильной диагностике ИЛФ.

К новым маркерам, которые могут использоваться в современной диагностике ИЛФ, можно отнести циркулирующие маркеры или молекулярно-генетические последовательности, полученные из образцов ткани легкого, особенно наименее инвазивными способами (при БАЛ, ТББЛ и КБЛ). Каково дополнительное диагностическое значение рутинного генетического исследования половых клеток у лиц с подозрением на ИЛФ или подтвержденным ИЛФ?

Экспертами Рабочей группы подчеркивается необходимость совершенствования методов прогноза, выявления факторов риска при ИЛФ, изучения влияния сопутствующих заболеваний, хотя эти вопросы не вошли в данные клинические рекомендации.

#### **Выводы**

Для разработки рекомендаций по основным ключевым вопросам, связанным с диагностикой ИЛФ, выполнен всесторонний анализ всех доступных на сегодня доказательств. Проведено обсуждение доказательств, обновлены диагностические критерии; экспертами многопрофильной Рабочей группы сформулированы рекомендации для диагностики ИЛФ в клинической практике. Экспертами не оценивалась роль данных диагностических методов для

определения прогноза, эффективности терапии и т. п. Новой чертой данных рекомендаций по сравнению с предыдущей версией [8] является определение тактики ведения больного в зависимости от КТ-паттерна (ОИП, вероятная ОИП, неопределенная ОИП, альтернативный диагноз).

Данные рекомендации будут пересмотрены после появления новых доказательств.

## Список сокращений

БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж  
ДИ — доверительный интервал  
ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких  
ИИП — идиопатическая интерстициальная пневмония  
ИЛФ — идиопатический легочный фиброз  
КБЛ — криобиопсия легкого  
КОП — криптогенная organizing пневмония  
КТ — компьютерная томография  
КТВР — компьютерная томография высокого разрешения  
ЛИП — лимфоцитарная интерстициальная пневмония  
НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония  
ОИП — обычная интерстициальная пневмония  
РБ — респираторный бронхиолит  
СЗСТ — системное заболевание соединительной ткани  
ТББЛ — трансбронхиальная биопсия легкого  
ХБЛ — хирургическая биопсия легкого  
ALAT (*Latin American Thoracic Society*) — Латиноамериканское торакальное общество  
ATS (*American Thoracic Society*) — Американское торакальное общество  
CCL-18 — хемокиновый лиганд-18  
ERS (*European Respiratory Society*) — Европейское респираторное общество  
JRS (*Japanese Respiratory Society*) — Японское респираторное общество  
KL-6 — высокомолекулярный гликопротеин Кребс фон ден Лунген-6  
MD — стандартное отклонение  
MMP-7 — матриксная металлопротеиназа-7  
SPD — сурфактантный белок D

## Литература / References

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза: Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
- Thomeer M., Demedts M., Vandeurzen K. et al. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin. Belg.* 2001; 56 (3): 163–172. DOI: 10.1179/acb.2001.026.
- Tinelli C., De Silvestri A., Richeldi L., Oggionni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2005; 22 (Suppl. 1): S4–8.
- Navaratnam V., Fleming K.M., West J. et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax*. 2011; 66 (6): 462–467. DOI: 10.1136/thx.2010.148031.
- Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine*. 2015; 13: 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
- Vancheri C., Failla M., Crimi N., Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (3): 496–504. DOI: 10.1183/09031936.00077309.
- American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (2, Pt 1): 646–664. DOI: 10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00.
- Raghu G., Collard H.R., Egan J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- Schünemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (5): 605–614. DOI: 10.1164/rccm.200602-197ST.
- Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (7): 810–816. DOI: 10.1164/rccm.200602-163OC.
- Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.
- Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
- Nadrous H.F., Myers J.L., Decker P.A., Ryu J.H. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80 (1): 37–40. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)62955-8.
- Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mutat. Res.* 2012; 730 (1): 52–58. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.013.
- Behr J., Kreuter M., Hoepfer M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (1): 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.
- Raghu G., Freudenberger T.D., Yang S. et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 136–142. DOI: 10.1183/09031936.06.00037005.



18. Tobin R.W., Pope C.E. 2<sup>nd</sup>, Pellegrini C.A. et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1804–1808. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9804105.
19. Patti M.G., Tedesco P., Golden J. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J. Gastrointest. Surg.* 2005; 9 (8): 1053–1056. Discussion: 1056–1058. DOI: 10.1016/j.gassur.2005.06.027.
20. Raghu G., Meyer K.C. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (2): 242–245. DOI: 10.1183/09031936.00211311.
21. Egan J.J., Stewart J.P., Hasleton P.S. et al. Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 1995; 50 (12): 1234–1239. DOI: 10.1136/thx.50.12.1234.
22. Kuwano K., Nomoto Y., Kunitake R. et al. Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (7): 1445–1449. DOI: 10.1183/09031936.97.10071445.
23. Wangoo A., Shaw R.J., Diss T.C. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis: lack of association with Epstein-Barr virus infection. *Thorax.* 1997; 52 (10): 888–891. DOI: 10.1136/thx.52.10.888.
24. Stewart J.P., Egan J.J., Ross A.J. et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (4, Pt 1): 1336–1341. DOI: 10.1164/ajrcm.159.4.9807077.
25. Tsukamoto K., Hayakawa H., Sato A. et al. Involvement of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2000; 55 (11): 958–961. DOI: 10.1136/thorax.55.11.958.
26. Lok S.S., Stewart J.P., Kelly B.G. et al. Epstein-Barr virus and wild p53 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2001; 95 (10): 787–791. DOI: 10.1053/rmed.2001.1152.
27. Kelly B.G., Lok S.S., Hasleton P.S. et al. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 510–513. DOI: 10.1164/rccm.2103058.
28. Tang Y.W., Johnson J.E., Browning P.J. et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41 (6): 2633–2640. DOI: 10.1128/jcm.41.6.2633-2640.2003.
29. Zamó A., Poletti V., Reghellin D. et al. HHV-8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2005; 22 (2): 123–128.
30. Miyake Y., Sasaki S., Yokoyama T. et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann. Occup. Hyg.* 2005; 49 (3): 259–265. DOI: 10.1093/annhyg/meh090.
31. Ueda T., Ohta K., Suzuki N. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146 (1): 266–268. DOI: 10.1164/ajrccm/146.1.266.
32. Irving W.L., Day S., Johnston I.D. Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148 (6, Pt 1): 1683–1684. DOI: 10.1164/ajrcm/148.6\_Pt\_1.1683.
33. Meliconi R., Andreone P., Fasano L. et al. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 1996; 51: 315–317.
34. Yamaguchi S., Kubo K., Fujimoto K. et al. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis C before and after treatment with interferon alpha. *Thorax.* 1997; 52: 33–37. DOI: 10.1136/thx.52.1.33.
35. Idilman R., Cetinkaya H., Savaş I. et al. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in individuals with chronic hepatitis C. *J. Med. Virol.* 2002; 66 (1): 34–39.
36. Arase Y., Ikeda K., Tsubota A. et al. Usefulness of serum KL-6 for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with hepatitis C virus. *Hepatol. Res.* 2003; 27 (2): 89–94.
37. Raghu G., Amatto V.C., Behr J., Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.
38. Parry E.M., Alder J.K., Qi X. et al. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood.* 2011; 117 (21): 5607–5611. DOI: 10.1182/blood-2010-11-322149.
39. Gorgy A.I., Jonassaint N.L., Stanley S.E. et al. Hepatopulmonary syndrome is a frequent cause of dyspnea in the short telomere disorders. *Chest.* 2015; 148 (4): 1019–1026. DOI: 10.1378/chest.15-0825.
40. Fingerlin T.E., Murphy E., Zhang W. et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat. Genet.* 2013; 45 (6): 613–620. DOI: 10.1038/ng.2609.
41. Peljto A.L., Zhang Y., Fingerlin T.E. et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA.* 2013; 309 (21): 2232–2239. DOI: 10.1001/jama.2013.5827.
42. Allen R.J., Porte J., Braybrooke R. et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (11): 869–880. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30387-9.
43. Newton C.A., Batra K., Torrealba J. et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (6): 1710–1720. DOI: 10.1183/13993003.00308-2016.
44. Borie R., Tabéze L., Thabut G. et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (6): 1721–1731. DOI: 10.1183/13993003.02115-2015.
45. Ley B., Newton C.A., Arnould I. et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort control study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (8): 639–647. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30216-3.
46. Armanios M.Y., Chen J.J., Cogan J.D. et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (13): 1317–1326. DOI: 10.1056/NEJMoa066157.
47. Kubo T., Lin P.J.P., Stiller W. et al. Radiation dose reduction in chest CT: a review. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 190 (2): 335–343. DOI: 10.2214/AJR.07.2556.
48. Braun F.M., Johnson T.R., Sommer W.H. et al. Chest CT using spectral filtration: radiation dose, image quality, and spectrum of clinical utility. *Eur. Radiol.* 2015; 25 (6): 1598–1606. DOI: 10.1007/s00330-014-3559-1.
49. Pontana F., Billard A.S., Duhamel A. et al. Effect of iterative reconstruction on the detection of systemic sclerosis-related interstitial lung diseases: clinical experience in 55 patients. *Radiology.* 2016; 279 (1): 297–305. DOI: 10.1148/radiol.2015150849.

50. de Margerie-Mellon C., de Bazelaire C., Montlahuc C. et al. Reducing Radiation Dose at Chest CT: Comparison among model-based type iterative reconstruction, hybrid iterative reconstruction and filtered back projection. *Acad. Radiol.* 2016; 23 (10): 1246–1254. DOI: 10.1016/j.acra.2016.05.019.
51. Miller W.T. Jr, Chatzkel J., Hewitt M.G. Expiratory air trapping on thoracic computed tomography: a diagnostic subclassification. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (6): 874–881. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201311-390OC.
52. Tokura S., Okuma T., Akira M. et al. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol.* 2014; 55 (9): 1050–1055. DOI: 10.1177/0284185113512300.
53. Kim M., Lee S.M., Song J.W. et al. Added value of prone CT in the assessment of honeycombing and classification of usual interstitial pneumonia pattern. *Eur. J. Radiol.* 2017; 91: 66–70. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.03.018.
54. Bankier A.A., O'Donnell C.R., Boiselle P.M. Quality initiatives. Respiratory instructions for CT examinations of the lungs: a hands-on guide. *Radiographics.* 2008; 28 (4): 919–931. DOI: 10.1148/rg.284085035.
55. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008; 246 (3): 697–722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712.
56. Watadani T., Sakai F., Johkoh T. et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology.* 2013; 266 (3): 936–944. DOI: 10.1148/radiol.12112516.
57. Lynch D.A., Godwin J.D., Safrin S. et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (4): 488–493. DOI: 10.1164/rccm.200412-1756OC.
58. Sundaram B., Gross B.H., Martinez F.J. et al. Accuracy of high-resolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: effect of predominance and distribution of findings. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 191 (4): 1032–1039. DOI: 10.2214/AJR.07.3177.
59. Goldin J., Elashoff R., Kim H.J. et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest.* 2009; 136 (5): 1333–1340. DOI: 10.1378/chest.09-0108.
60. Walsh S.L., Sverzellati N., Devaraj A. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (8): 1672–1679. DOI: 10.1007/s00330-012-2427-0.
61. Walsh S.L., Sverzellati N., Devaraj A. et al. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax.* 2014; 69 (3): 216–222. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203843.
62. Edey A.J., Devaraj A.A., Barker R.P. et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur. Radiol.* 2011; 21 (8): 1586–1593. DOI: 10.1007/s00330-011-2098-2.
63. Sumikawa H., Johkoh T., Colby T.V. et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (4): 433–439. DOI: 10.1164/rccm.200611-1696OC.
64. Remy-Jardin M., Giraud F., Remy J. et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology.* 1993; 189 (3): 693–698. DOI: 10.1148/radiology.189.3.8234692.
65. Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.200709-1365OC.
66. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (7): 636–643. DOI: 10.1164/rccm.200703-463PP.
67. Hunninghake G.W., Lynch D.A., Galvin J.R. et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2003; 124 (4): 1215–1223. DOI: 10.1378/chest.124.4.1215.
68. Gruden J.F., Panse P.M., Leslie K.O. et al. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000–2009: HRCT patterns and proposed classification system. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 200 (5): W458–467. DOI: 10.2214/AJR.12.9437.
69. Tcherakian C., Cottin V., Brillet P.Y. et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax.* 2011; 66 (3): 226–231. DOI: 10.1136/thx.2010.137190.
70. Johkoh T., Müller N.L., Cartier Y. et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thinsection CT in 129 patients. *Radiology.* 1999; 211 (2): 555–560. DOI: 10.1148/radiology.211.2.r99ma01555.
71. Hunninghake G.W., Zimmerman M.B., Schwartz D.A. et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (2): 193–196. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2101090.
72. Nishimura K., Izumi T., Kitaichi M. et al. The diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in diffuse infiltrative lung diseases. *Chest.* 1993; 104 (4): 1149–1155. DOI: 10.1378/chest.104.4.1149.
73. Mathieson J.R., Mayo J.R., Staples C.A., Müller N.L. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology.* 1989; 171 (1): 111–116. DOI: 10.1148/radiology.171.1.2928513.
74. Swensen S.J., Aughenbaugh G.L., Myers J.L. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology.* 1997; 205 (1): 229–234. DOI: 10.1148/radiology.205.1.9314990.
75. Raghu G., Magero Y.N., Lockhart D. et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest.* 1999; 116 (5): 1168–1174. DOI: 10.1378/chest.116.5.1168.
76. Souza C.A., Müller N.L., Lee K.S. et al. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 186 (4): 995–999. DOI: 10.2214/AJR.04.1663.
77. Egashira R., Jacob J., Kokosi M.A. et al. Diffuse pulmonary ossification in fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and associations. *Radiology.* 2017; 284 (1): 255–263. DOI: 10.1148/radiol.2017152419.
78. Reddy T.L., von der Thüsen J., Walsh S.L. Idiopathic dendriform pulmonary ossification. *J. Thorac. Imag.* 2012; 27 (5): W108–110. DOI: 10.1097/RTI.0b013e3182326c38.
79. Reddy T.L., Tominaga M., Hansell D.M. et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (2): 377–385. DOI: 10.1183/09031936.00165111.

80. Chung J.H., Chawla A., Peljto A.L. et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest*. 2015; 147 (2): 450–459. DOI: 10.1378/chest.14-0976.
81. Salisbury M.L., Xia M., Murray S. et al. Predictors of idiopathic pulmonary fibrosis in absence of radiologic honeycombing: a cross sectional analysis in ILD patients undergoing lung tissue sampling. *Respir. Med.* 2016; 118: 88–95. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.07.016.
82. Brownell R., Moua T., Henry T.S. et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax*. 2017; 72 (5): 424–429. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209671.
83. Raghu G., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (1): 78–85. DOI: 10.1164/rccm.201602-0402OC.
84. Yagihashi K., Huckleberry J., Colby T.V. et al. Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1189–1197. DOI: 10.1183/13993003.01680-2015.
85. Lynch D.A., Sverzellati N., Travis W.D. et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (2): 138–153. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
86. Hutchinson J.P., Fogarty A.W., McKeever T.M., Hubbard R.B. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States: 2000 to 2011. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (10): 1161–1167. DOI: 10.1164/rccm.201508-1632OC.
87. Flaherty K.R., King T.E. Jr, Raghu G. et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 904–910. DOI: 10.1164/rccm.200402-147OC.
88. Singh S., Collins B.F., Sharma B.B. et al. Interstitial lung disease in India: results of a prospective registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (6): 801–813. DOI: 10.1164/rccm.201607-1484OC.
89. Salisbury M.L., Myers J.L., Belloli E.A. et al. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia: where we stand and where we need to go. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 690–699. DOI: 10.1164/rccm.201608-1675PP.
90. Vasakova M., Morell F., Walsh S. et al. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 680–689. DOI: 10.1164/rccm.201611-2201PP.
91. Iwai K., Mori T., Yamada N. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (3): 670–675. DOI: 10.1164/ajrccm.150.3.8087336.
92. Hubbard R., Lewis S., Richards K. et al. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet*. 1996; 347 (8997): 284–289. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)90465-1.
93. Baumgartner K.B., Samet J.M., Stidley C.A. et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (1): 242–248. DOI: 10.1164/ajrccm.155.1.9001319.
94. Johnston I.D., Prescott R.J., Chalmers J.C. et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. *Thorax*. 1997; 52 (1): 38–44. DOI: 10.1136/thx.52.1.38.
95. Hubbard R., Cooper M., Antoniak M. et al. Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *Lancet*. 2000; 355 (9202): 466–467. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)82017-6.
96. Gustafson T., Dahlman-Högglund A., Nilsson K. et al. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2007; 101 (10): 2207–2212. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.02.027.
97. Lega J.C., Reynaud Q., Belot A. et al. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (136): 216–238. DOI: 10.1183/16000617.00002015.
98. Fischer A., Antoniou K.M., Brown K.K. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 976–987. DOI: 10.1183/13993003.00150-2015.
99. Lee W., Chung W.S., Hong K.S., Huh J. Clinical usefulness of bronchoalveolar lavage cellular analysis and lymphocyte subsets in diffuse interstitial lung diseases. *Ann. Lab. Med.* 2015; 35 (2): 220–225. DOI: 10.3343/alm.2015.35.2.220.
100. Schildge J., Frank J., Klar B. [The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an investigation of the relevance of the protein content]. *Pneumologie*. 2016; 70 (7): 435–441. DOI: 10.1055/s-0042-107267 (in German).
101. Nagai S., Kitaichi M., Itoh H. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (5): 1010–1019. DOI: 10.1183/09031936.98.12051010.
102. Ohshimo S., Bonella F., Cui A. et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (11): 1043–1047. DOI: 10.1164/rccm.200808-1313OC.
103. Efares B., Ebang-Atsime G., Rabiou S. et al. The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. *J. Negat. Results Biomed.* 2017; 16 (1): 4. DOI: 10.1186/s12952-017-0069-0.
104. Welker L., Jörres R.A., Costabel U., Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (6): 1000–1006. DOI: 10.1183/09031936.04.00101303.
105. Ryu Y.J., Chung M.P., Han J. et al. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respir. Med.* 2007; 101 (3): 655–660. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.06.003.
106. Veeraraghavan S., Latsi P.I., Wells A.U. et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (2): 239–244. DOI: 10.1183/09031936.03.00105202.
107. Ayed A.K. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: a prospective study. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2003; 44 (1): 115–118.
108. Morris D., Zamvar V. The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with interstitial lung disease: a retrospective study of 66 patients. *J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 9: 45–52. DOI: 10.1186/1749-8090-9-45.
109. Bagheri R., Haghi S.Z., Attaran D. et al. Efficacy of minimally invasive surgery in diagnosis of interstitial lung disease. *Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2015; 23 (7): 851–854. DOI: 10.1177/0218492315593694.
110. Bando M., Ohno S., Hosono T. et al. Risk of acute exacerbation after video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* 2009; 16 (4): 229–235. DOI: 10.1097/LBR.0b013e3181b767cc.



111. Blackhall V., Asif M., Renieri A. et al. The role of surgical lung biopsy in the management of interstitial lung disease: experience from a single institution in the UK. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 17 (2): 253–257. DOI: 10.1093/icvts/ivt217.
112. Blanco M., Obeso G.A., Durán J.C. et al. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease: our experience in the last 15 years. *Rev. Port. Pneumol.* 2013; 19 (2): 59–64. DOI: 10.1016/j.rppneu.2012.11.003.
113. Blewett C.J., Bennett W.F., Miller J.D., Urschel J.D. Open lung biopsy as an outpatient procedure. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71 (4): 1113–1115. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)02657-6.
114. Fibla J.J., Brunelli A., Allen M.S. et al. Do the number and volume of surgical lung biopsies influence the diagnostic yield in interstitial lung disease? A propensity score analysis. *Arch. Bronconeumol.* 2015; 51 (2): 76–79. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.05.011 (in English, Spanish).
115. Findikcioglu A., Karadayi S. Is surgical biopsy necessary for diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective clinical study. *J. Clin. Anal. Med.* 2014; 5: 204–208.
116. Guerra M., Miranda J.A., Leal F., Vouga L. Interstitial lung disease: diagnostic accuracy and safety of surgical lung biopsy. *Rev. Port. Pneumol.* 2009; 15 (3): 433–442 (in English, Portuguese).
117. Ishie R.T., Cardoso J.J.D., Silveira R.J., Stocco L. Video-assisted thoracoscopy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *J. Bras. Pneumol.* 2009; 35 (3): 234–241 (in English, Portuguese).
118. Kayatta M.O., Ahmed S., Hammel J.A. et al. Surgical biopsy of suspected interstitial lung disease is superior to radiographic diagnosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96 (2): 399–401. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.065.
119. Khalil M., Cowen M., Chaudhry M., Loubani M. Single versus multiple lung biopsies for suspected interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2016; 24 (8): 788–791. DOI: 10.1177/0218492316665551.
120. Kreider M.E., Hansen-Flaschen J., Ahmad N.N. et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83 (3): 1140–1144. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.10.002.
121. Luo Q., Han Q., Chen X. et al. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5 (3): 283–288. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.12.
122. Miller J.D., Urschel J.D.A., Cox G. et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70 (5): 1647–1650. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)01913-5.
123. Ooi A., Iyenger S., Ferguson J., Ritchie A.J. VATS lung biopsy in suspected, diffuse interstitial lung disease provides diagnosis, and alters management strategies. *Heart Lung Circ.* 2005; 14 (2): 90–92. DOI: 10.1016/j.hlc.2005.01.002.
124. Pompeo E., Rogliani P., Cristino B. et al. Awake thoracoscopic biopsy of interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 95 (2): 445–452. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.10.043.
125. Qureshi R.A., Ahmed T.A., Grayson A.D. et al. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21 (4): 621–626; discussion 626. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00021-0.
126. Rotolo N., Imperatori A., Dominiononi L. et al. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease: experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (3): 251–258.
127. Samejima J., Tajiri M., Ogura T. et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2015; 23 (2): 191–197. DOI: 10.1177/0218492314550724.
128. Sigurdsson M.I., Isaksson H.J., Gudmundsson G., Gudbjartsson T. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: a retrospective study. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88 (1): 227–232. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.04.002.
129. Sonobe M., Handa T., Tanizawa K. et al. Video-thoracoscopy-assisted surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 62 (6): 376–382. DOI: 10.1007/s11748-014-0383-0.
130. Tomassetti S., Wells A.U., Costabel U. et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (7): 745–752. DOI: 10.1164/rccm.201504-0711OC.
131. Ravaglia C., Bonifazi M., Wells A.U. et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration.* 2016; 91 (3): 215–227. DOI: 10.1159/000444089.
132. Morell F., Reyes L., Doménech G. et al. [Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of interstitial lung disease]. *Arch. Bronconeumol.* 2008; 44 (4): 185–191 (in Spanish).
133. Raghu G., Rochwerf B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): e3–e19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
134. Han Q., Luo Q., Chen X. et al. The evaluation of clinical usefulness of transbronchoscopic lung biopsy in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *Clin. Respir. J.* 2017; 11 (2): 168–175. DOI: 10.1111/crj.12318.
135. Sindhwani G., Shirazi N., Sodhi R. et al. Transbronchial lung biopsy in patients with diffuse parenchymal lung disease without ‘idiopathic pulmonary fibrosis pattern’ on HRCT scan: experience from a tertiary care center of North India. *Lung India.* 2015; 32 (5): 453–456. DOI: 10.4103/0970-2113.164148.
136. Sheth J.S., Belperio J.A., Fishbein M.C. et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest.* 2017; 151 (2): 389–399. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.028.
137. Pajares V., Puzo C., Castillo D. et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology.* 2014; 19 (6): 900–906. DOI: 10.1111/resp.12322.
138. Pourabdollah M., Shamaei M., Karimi S. et al. Transbronchial lung biopsy: the pathologist’s point of view. *Clin. Respir. J.* 2014; 10 (2): 211–216. DOI: 10.1111/crj.12207.
139. Ramaswamy A., Homer R., Killam J. et al. Comparison of transbronchial and cryobiopsies in evaluation of diffuse parenchymal lung disease. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2016; 23 (1): 14–21. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000246.

140. Kim S.Y., Diggans J., Pankratz D. et al. Classification of usual interstitial pneumonia in patients with interstitial lung disease: assessment of a machine learning approach using high-dimensional transcriptional data. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 473–482. DOI: 10.1016/S2213-2600 (15)00140-X.
141. Pankratz D.G., Choi Y., Imtiaz U. et al. Usual interstitial pneumonia can be detected in transbronchial biopsies using machine learning. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (11): 1646–1654. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201612-947OC.
142. Cascante J.A., Cebollero P., Herrero S. et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: are we on the right path? *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2016; 23 (3): 204–209. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000292.
143. Fruchter O., Fridel L., El Raouf B.A. et al. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology.* 2014; 19 (5): 683–688. DOI: 10.1111/resp.12296.
144. Griff S., Schönfeld N., Ammenwerth W. et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 171. DOI: 10.1186/1471-2466-14-171.
145. Hagmeyer L., Theegarten D., Tremml M. et al. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease – interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2016; 33 (1): 2–9.
146. Hernández-González F., Lucena C.M., Ramírez J. et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Arch. Bronconeumol.* 2015; 51 (6): 261–267. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.09.009 (in English, Spanish).
147. Kronborg-White S., Folkersen B., Rasmussen T.R. et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases – experiences in a referral center. *Eur. Clin. Respir. J.* 2017; 4 (1): 1274099. DOI: 10.1080/20018525.2016.1274099.
148. Kropski J.A., Pritchett J.M., Mason W.R. et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e78674. DOI: 10.1371/journal.pone.0078674.
149. Pourabdollah M., Shamaei M., Karimi S. et al. Transbronchial lung biopsy: the pathologist's point of view. *Clin. Respir. J.* 2016; 10 (2): 211–216. DOI: 10.1111/crj.12207.
150. Ussavarungsi K., Kern R.M., Roden A.C. et al. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: retrospective analysis of 74 cases. *Chest.* 2017; 151 (2): 400–408. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.002.
151. Sharp C., McCabe M., Adamali H., Medford A.R. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a systematic review and cost analysis. *QJM.* 2017; 110 (4): 207–214. DOI: 10.1093/qjmed/hcw142.
152. Ganganah O., Guo S.L., Chiniah M., Li Y.S. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2016; 21 (5): 834–841. DOI: 10.1111/resp.12770.
153. Hetzel J., Maldonado F., Ravaglia C. et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration.* 2018; 95 (3): 188–200. DOI: 10.1159/000484055.
154. Chaudhuri N., Spencer L., Greaves M. et al. A review of the multidisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective analysis in a single UK specialist centre. *J. Clin. Med.* 2016; 5 (8): pii: E66. DOI: 10.3390/jcm5080066.
155. Thomeer M., Demedts M., Behr J. et al. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (3): 585–591. DOI: 10.1183/09031936.00063706.
156. Jo H.E., Glaspole I.N., Levin K.C. et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology.* 2016; 21 (8): 1438–1444. DOI: 10.1111/resp.12850.
157. Theegarten D., Müller H.M., Bonella F. et al. Diagnostic approach to interstitial pneumonias in a single centre: report on 88 cases. *Diagn. Pathol.* 2012; 7: 160. DOI: 10.1186/1746-1596-7-160.
158. White E.S., Xia M., Murray S. et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (10): 1242–1251. DOI: 10.1164/rccm.201505-0862OC.
159. Morais A., Beltrão M., Sokhatska O. et al. Serum metalloproteinases 1 and 7 in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pneumonias. *Respir. Med.* 2015; 109 (8): 1063–1068. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.003.

Поступила 09.10.19  
Received October 09, 2019